

Paediatrica Croatica

Vol. 70
Suppl 1
2026



Pedijatrija u SRIDU

I. Poslijediplomski tečaj
trajnog medicinskog
usavršavanja I. kategorije



6-8. veljače 2026. Sinj / CROATIA

PC

UDK 616 – 053.2 · ISSN 1330-724X · CODEN PCROE6

Paediatrica Croatica

Vol. 70 Suppl 1 2026



Izdavač:

Klinika za dječje bolesti Zagreb
Children's Hospital Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

Paediatrica Croatica – Godište 70

Suppl 1 (str. 1–134)

Zagreb, veljača 2026.

Klinika za dječje bolesti Zagreb
Referentni centar za rast i razvoj djece predškolske dobi Ministarstva zdravstva RH
Hrvatsko društvo za pedijatrijsku pulmologiju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Matica Hrvatska, Ogranak Sinj – Razred medicinskih znanosti



Pedijatrija u SRIDU

I. Poslijediplomski tečaj
trajnog medicinskog
usavršavanja I. kategorije



6-8. veljače 2026. Sinj / CROATIA

Pedijatrija u SRIDU

I. Poslijediplomski tečaj

trajnog medicinskog usavršavanja I. kategorije

Sinj, 6. – 8. veljače 2026.

Organizacijski odbor / Organizing committee:

Izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović; izv. prof. dr. sc. Iva Hojsak; izv. prof. dr. sc. Ivan Pavić; Stipe Jukić, dr. med.

Lokalni organizacijski odbor / Local organizing committee:

Velinka Jukić, dr. med.; Ivana Jukić, dr. med.; Ivan Jukić, dr.med.; Ivan Nasić, dr.med.; Sara Žaja, studentica medicine; Jure Jakovljević, student medicine; Maja Fureš, studentica medicine

Znanstveni odbor / Scientific committee:

dr. sc. Slaven Abdović; izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović; izv. prof. dr.sc. Iva Hojsak; doc. dr. sc. Jasna Leniček-Krleža; izv. prof. dr. sc. Joško Markić; doc. dr. sc. Zrinjka Mišak; izv. prof. dr. sc. Ivan Pavić; doc. dr. sc. Arnes Rešić; prof. dr. sc. Jasminka Stepan Giljević; prim. dr. sc. Ana Tripalo Batoš

GOSTI UREDNICI / GUEST EDITORS

Vlasta Đuranović; Iva Hojsak; Ivan Pavić

GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Slaven Abdović, Zagreb

UREDNIŠTVO / EDITORIAL TEAM

Merima Čolić, Izabela Kranjčec, Monika Kukuruzović, Mario Mašić, Ante Šokota, Katarina Vulin

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Vojko Berce, Iva Bilić-Čače, Daniel Dilber, Katarina Dodig-Ćurković, Alenka Gagro, Iva Hojsak, Željka Karin, Mirjana Kolarek-Karakaš, Ivana Kolčić, Lavinia La Grasta Sabolić, Kristina Lah Tomulić, Bernarda Lozić, Joško Markić, Marko Mesić, Zrinjka Mišak, Tena Niseteo, Suzana Ožanić Bulić, Ivan Pavić, Daniela Petković-Ramadža, Zenon Pogorelić, Marija Posavec, Igor Prpić, Jasna Pucarín-Cvetković, Rebeka Ribičić, Đurđica Šešo-Šimić, Marijana Šimić Jovičić, Martina Slukan, Ana Tripalo Batoš, Stjepan Višnjić, Gorka Vuletić, Tamara Žigman

TAJNICA UREDNIŠTVA / SECRETARY

Martina Nigović

Izdavač / Editor

KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB, KLAIĆEVA 16, ZAGREB

Paediatrica Croatica

Vol. 70 • Veljača/February 2026. • Supl/Suppl 1

SADRŽAJ / CONTENT

UVODNIK / EDITORIAL	VII
<i>Dina Mrčela, Joško Markić</i>	
The impact of procalcitonin levels on antibiotic administration	1
Uloga procalcitonina u ordiniranju antibiotske terapije	6
<i>Jadranka Sekelj, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Andrijana Pilon Far, Maja Fureš, Vlasta Đuranović</i>	
Glavobolje u dječjoj dobi	7
Headaches in childhood	19
<i>Maja Bosanac, Iva Topalušić, Marta Navratil, Manuela Radić</i>	
Pristup djetetu s dispnejom	20
Approach to a child with dyspnea	26
<i>Iva Topalušić, Ozana Hofmann Jaeger, Maja Bosanac, Ivan Pavić</i>	
Deset koraka u prevenciji i liječenju alergijskih reakcija na hranu i anafilaksije	27
Ten steps in the prevention and treatment of food allergy and anaphylaxis	32
<i>Ana Močić Pavić</i>	
Funkcijski poremećaji probavnog sustava u dojenačkoj dobi	33
Functional gastrointestinal disorders in infancy	38
<i>Matea Crnković Čuk</i>	
Poliurija – uzrok ili posljedica - sistematičan dijagnostički algoritam u pedijatrijskoj populaciji	39
Polyuria - cause or consequence - systematic diagnostic algorithm in the pediatric population	48
<i>Višnja Tokić Pivac, Marin Petković, Maja Vugrinec Mamić, Jakov Mamić</i>	
Procjena zahvaćenosti krvožilnog sustava u djece s hiperkolesterolemijom	49
Assessment of vascular involvement in children with hypercholesterolemia	57
<i>Domagoj Buljan, Filip Jadrijević Cvrle, Jasminka Stepan Giljević</i>	
Rano prepoznavanje tumora središnjeg živčanog sustava	58
Early recognition of central nervous system tumors	65
<i>Ana Tripalo Batoš</i>	
“Brain on fire” – mit ili stvarnost	66
Brain on fire - myth or truth	69
<i>Anita Špehar Uroić, Lana Njavro</i>	
Adrenalna insuficijencija i stres – kako postupiti s djetetom na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji	70
Adrenal insufficiency and stress-management in a child on chronic glucocorticoid therapy	80
<i>Arnes Rešić, Sanita Maleškić Kapo, Nives Pustišek</i>	
Kortikofobija u pedijatrijskoj praksi – izazovi i strategije u primjeni lokalnih kortikosteroida	81
Corticophobia in pediatric practice – challenges and strategies in the use of topical corticosteroids	92
<i>Mirjana Kolarek Karakaš, Martina Jukić</i>	
Doprinos vještina komunikacije zdravstvenog osoblja zadovoljstvu pacijenata i boljim ishodima liječenja	93
The contribution of healthcare staff communication skills to patient satisfaction and better treatment outcomes	100

<i>Iva Hojsak</i>	
Probiotici u pedijatrijskoj gastroenterologiji	101
<i>Ivana Unić Šabašov</i>	
Mogućnosti liječenja pretilosti u djece	105
<i>Bernarda Lozić, Ante Tavra, Dora Knezović, Marin Ogorevc, Tomislav Smoljo</i>	
Kada posumnjati na genetičku bolest?	107
<i>Izabela Kranjčec</i>	
Kada posumnjati na malignu hematološku bolest u djece?	112
<i>Jasna Leniček Krleža</i>	
Sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein i prokalcitonin: kada, kome i zašto	115
Sažetci edukativnih prikaza iz kliničke prakse	
Summaries of educational presentations from clinical practice	119
<i>Franjka Antoliš Essert, Matea Crnković Ćuk</i>	
Prikaz pacijentice s poliurijom	120
<i>Ana Golem Kožić, Mia Šalamon Janečić</i>	
Perzistentno povišene transaminaze u klinički zdrave djevojčice – prikaz slučaja	122
<i>Vinka Knezović, Ana Tripalo Batoš, Ivan Pavić, Maja Bosanac</i>	
Iznenadna dispneja i bol u prsima u adolescenta: neočekivani dijagnostički ishod	123
<i>Marija Obad Tomić, Anita Špehar Uroić, Lana Njavro</i>	
Kongenitalna adrenalna hiperplazija – lekcije o rastu, razvoju i glukokortikoidnoj terapiji	124
<i>Iva Tkalčec, Jadranka Sekelj</i>	
Glavobolja - prikaz slučaja	126
<i>Anamaria Uglešić Maurović, Domagoj Buljan, Filip Jadrijević-Cvrlje, Jasminka Stepan Giljević</i>	
Prikaz slučaja – kada simptomi (ne)varaju	128
Studentska sekcija – Sažetci	
Student section – Summaries	129
<i>Sara Žaja, Iva Topalušić, Tamara Poljičanin, Ozana Hofmann Jaeger, Asja Stipić Marković, Ivan Pavić</i>	
Pasivno pušenje i zdravlje djece: utjecaj na plućnu funkciju, aerobnu sposobnost i indeks tjelesne mase	130
<i>Mateo Raboteg, Josip Županović, Ivan Pavić</i>	
Kada cijepljenje nije dovoljno: <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotip 3 kao uzrok nekrotizirajuće pneumonije u djeteta	131
<i>Jure Jakovljević, Anamarija Jagić, Ana Tripalo Batoš, Vlasta Đuranović</i>	
Fulminantni cerebelitis kao rijetka komplikacija uobičajene infekcije: izazov u pedijatriji	132
<i>Antonio Rajić, Luka Vulić, Ivan Pavić</i>	
Laringofaringealni refluks u djece: rijetko prepoznat uzrok respiratornih simptoma	133
<i>Borna Vulić, Vedran Šurija, Ivan Pavić</i>	
Upala pluća koja ne prolazi: prikaz dva izazovna klinička slučaja	134

Poštovani kolegice i kolege,

čast nam je i zadovoljstvo najaviti I. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja I. kategorije pod nazivom: “PEDIJARIJA U SRIDU” koji će se održati u Sinju, od 6. do 8. veljače 2026. godine, u organizaciji Klinike za dječje bolesti Zagreb, Referentnog centra za rast i razvoj djece predškolske dobi Ministarstva zdravstva RH, Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te Matice hrvatske – Ogranak Sinj, Razreda za medicinske znanosti.

Ovaj Tečaj osmišljen je kao odgovor na svakodnevne stručne izazove s kojima se susreću pedijatri, liječnici obiteljske i školske medicine, te svi zdravstveni djelatnici koji rade s djecom i adolescentima. Fokus će biti na praktičnim temama iz različitih područja pedijatrije i srodnih specijalnosti – gastroenterologije, pulmologije, alergologije, endokrinologije, neuropedijatrije, nefrologije, kardiologije, hematološkog onkologije, radiologije, te laboratorijske medicine uz naglasak na suvremeni dijagnostički i terapijski pristup.

Naziv Tečaja „Pedijatrija u sridu“ simbolički ističe naš cilj: staviti dijete i njegov cjeloviti rast i razvoj u središte stručnog interesa, ali i povezati struku i regiju, znanost i praksu, iskustvo i mladost upravo u srcu Cetinske krajine, u gradu bogate baštine i vrijedne tradicije.

Program će obuhvatiti predavanja istaknutih stručnjaka, prikaze slučajeva, panel-rasprave i interaktivne sadržaje, a namijenjen je kako mladim liječnicima u edukaciji, tako i onima s višegodišnjim iskustvom koji žele obnoviti i proširiti znanje iz područja suvremene pedijatrije.

Srdačno vas pozivamo da nam se pridružite u Sinju, u atmosferi znanstvene razmjene, kolegijalnosti i gostoprimstva, te doprinesete ovom značajnom stručnom događaju svojim prisustvom, iskustvom i interesom.

Radujemo se susretu i zajedničkom učenju!

S poštovanjem,

Izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović

Izv. prof. dr. sc. Iva Hojsak

Izv. prof. dr. sc. Ivan Pavić

The impact of procalcitonin levels on antibiotic administration

Dina Mrčela¹, Joško Markić^{1,2}

Differentiating benign viral illnesses from serious bacterial infections (SBIs) is still challenging when treating pediatric patients. Young febrile infants, particularly those ≤ 90 days of age, carry a disproportionately high risk of invasive bacterial infections (IBIs) due to immunologic immaturity and subtle clinical presentations. Given increasing antimicrobial resistance, there is a critical need for reliable biomarkers capable of supporting early and accurate diagnostic decision-making. Procalcitonin (PCT), an acute-phase biomarker with rapid induction during bacterial infection, has emerged as one of the most promising tools. Compared with C-reactive protein (CRP), PCT demonstrates faster kinetics, stronger correlation with disease severity, and superior diagnostic accuracy in multiple pediatric settings, including neonatal sepsis, febrile infants, neutropenia, meningitis, bronchiolitis, and lower respiratory tract infections. Age-specific reference ranges improve interpretability in neonates, and serial PCT measurements have been successfully incorporated into antibiotic stewardship protocols. Numerous multicenter studies and randomized trials show that PCT-guided management reduces unnecessary antibiotic exposure without compromising clinical safety or increasing treatment failure. Despite its advantages, PCT is not without limitations, as transient elevations may occur in noninfectious conditions and levels can remain low in the earliest phases of infection. Nevertheless, accumulating evidence demonstrates that low PCT values reliably indicate a low probability of bacterial infection, enabling safer reduction in antibiotic use. Overall, PCT represents a valuable biomarker for improving diagnostic accuracy and promoting rational antibiotic therapy in pediatric practice.

Keywords: FEVER; PROCALCITONIN; INFECTIONS; ANTI-BACTERIAL AGENTS

INTRODUCTION

In infants and young children, fever is frequently the only symptom of an underlying infection (1). Determining the source, nature, and severity of infections can be challenging, often leading to excessive antibiotic use in febrile pediatric patients and contributing to the growing problem of antimicrobial resistance (2). At the same time,

bacteremia, sepsis, and other serious bacterial infections (SBIs) continue to cause substantial morbidity and mortality in children worldwide, despite the availability of modern antibiotics and evidence-based treatment guidelines (3). Young febrile infants (≤ 90 days with a temperature ≥ 38 °C) carry a substantially higher risk of invasive bacterial infections, such as meningitis and bacteremia, than older children, primarily due

¹Department of Pediatrics, University Hospital of Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

²School of Medicine, University of Split, Šoltanska 2a, 21000 Split

to their immature immune systems, incomplete vaccination status, and often subtle or atypical clinical presentations (4, 5). Large cohort studies from the UK, Europe, and the USA consistently report invasive bacterial infection (IBI) prevalence rates of approximately 1–3% among young infants (6–8). Additionally, approximately 15% of young febrile infants develop other SBIs, most commonly urinary tract infections (UTIs), underscoring the need for timely identification to prevent adverse outcomes. Also, these infections frequently manifest with nonspecific or subtle clinical signs, and the child's overall condition may initially appear deceptively normal (9). Compounding this challenge, no single laboratory biomarker offers sufficient reliability to detect all cases (10). For many years, clinical practice assumed that all young febrile infants might have an IBI until this possibility was definitively excluded. Standard evaluation typically included a full physical examination, blood tests, urinalysis, lumbar puncture, and empiric parenteral antibiotics (11). However, shifts in disease epidemiology driven by improved vaccination programmes, enhanced perinatal care, and better food safety have altered both the prevalence and pathogenic landscape of bacterial infections (12). Despite these changes, conservative management remains the norm in several countries, including the UK, where approximately 90% of febrile infants were admitted to the hospital, with more than 80% receiving intravenous antimicrobial therapy (6). This group also accounts for the highest per-patient health-care costs among children hospitalised with fever (13). Due to this, an early recognition of patients without SBIs is crucial. However, clinical manifestations of SBIs often overlap with those of self-limiting viral illnesses, further complicating timely diagnosis and appropriate management. In such situations, biomarkers provide a valuable support for early diagnosis, as they are simple to assess and offer rapid results that facilitate prompt clinical decision-making.

Consequently, biomarkers have become important tools for detecting sepsis, assessing its severity, and distinguishing bacterial from viral or fungal infections (14). A biomarker, as defined by the 2001 National Institutes of Health consensus conference, is an objectively measurable characteristic that reflects normal biological processes,

pathological conditions, or responses to therapeutic interventions (15). To be clinically meaningful, an infection biomarker should have clearly established cutoff values that differentiate infected from non-infected patients and, ideally, distinguish bacterial from viral etiologies (14). High sensitivity and negative predictive value, as well as good specificity and positive predictive value, are desirable for diagnostic use (16). Biomarker kinetics are also important, as rapid changes can aid in distinguishing health from disease (14). Among all biomarkers proposed for infection and sepsis, acute-phase proteins such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) are the most extensively studied and widely used.

BIOLOGICAL BASIS AND KINETICS OF PROCALCITONIN

PCT is a 116-amino acid precursor peptide of the hormone calcitonin, produced by thyroid parafollicular or clear cells and involved in the regulation of serum calcium levels. Although no clinical disorders have been directly attributed to either excess or deficiency of calcitonin, PCT under normal physiological conditions is synthesized almost exclusively in the thyroid, resulting in very low circulating concentrations (14, 17). During systemic bacterial infections, upregulation of the *CALC1* gene leads to widespread tissue release of procalcitonin, causing its levels to rise from normally undetectable picogram concentrations to measurable values ranging from approximately 1 to 1,000 ng/ml (18–20). The increase becomes measurable approximately 4 hours after the onset of systemic infection or exposure to bacterial endotoxin, peaks within 6 to 8 hours, and remains elevated for at least 24 hours (19). This dynamic profile correlates strongly with disease severity and mortality risk, making PCT a valuable diagnostic and prognostic biomarker for bacterial infections, as well as for monitoring progression to sepsis and septic shock (14, 20). Compared with CRP, PCT exhibits a faster rise and reaches peak concentrations in a significantly shorter period. Moreover, in patients who respond appropriately to treatment, PCT levels decline more rapidly than CRP levels (21, 22). This kinetics makes PCT particularly useful as a monitoring biomarker, and

serial measurements have been increasingly employed to guide and reduce the duration of antibiotic therapy (14).

PROCALCITONIN IN NEONATES AND YOUNG INFANTS

Normal birth and extrauterine adaptation stimulate an acute phase reaction in the newborn infant with the release of PCT and other acute phase proteins. In healthy newborns, plasma PCT levels rise gradually after birth, peak at approximately 24 hours of life (reaching mean levels of 1.5 to 2.5 ng/mL (range 0.1 to 20 ng/mL), and decline to values below 0.5 µg/L by 72 hours, after which adult reference ranges apply (23, 24). Furthermore, numerous non-infectious perinatal conditions, including respiratory distress syndrome, circulatory instability, perinatal asphyxia, intracranial bleeding, pneumothorax, or post-resuscitation states, can elevate PCT to values that mimic those seen in septic neonates during the initial 48 hours of illness (25, 26). In response to these challenges, Stocker and colleagues introduced age-specific reference intervals for neonatal PCT concentrations. They also showed that implementing a PCT-guided approach substantially reduced prolonged antibiotic use in neonates, with only 55% of infants receiving treatment for ≥ 72 hours compared with 82% in the standard-care cohort (24). According to Memar et al., procalcitonin is a valuable biomarker for differentiating bacterial from viral infections in pediatric patients, while Bassetti underscored its utility in predicting the underlying etiology in cases of bacteremia (27, 28). Additional studies indicate that PCT demonstrates greater sensitivity than CRP in the diagnosis of both early- and late-onset neonatal sepsis (29, 30). In infants younger than 90 days, Maniaci et al. found that PCT served as a useful indicator of serious bacterial infection, surpassing the diagnostic performance of total leukocyte and neutrophil counts (31). Although most children presenting with fever have a benign and self-limiting illness, a few are at risk of developing an SBI, which requires rapid antibiotic therapy. In a multicentric study on 1112 febrile pediatric patients <3 months of age admitted to seven European emergency departments, PCT was the only

independent risk factor for invasive bacterial infection with an odds ratio of 21.69 for PCT ≥ 0.5 µg/L (32).

PROCALCITONIN IN SPECIFIC PEDIATRIC CONDITIONS

Bacterial infections pose a substantial risk to neutropenic patients and may quickly become life-threatening. Consequently, the ability to rapidly distinguish bacterial infection from other causes of fever is critical for appropriate clinical decision-making and for optimizing patient outcomes (33). In a meta-analysis of 3585 febrile episodes in neutropenic children, PCT was shown to be superior to other biomarkers (e.g., CRP, IL6) for early prediction of bacterial infection (34). Also, a European multicenter case-cohort study involving six centers and 198 pediatric patients identified PCT as the most accurate biomarker for distinguishing bacterial from aseptic meningitis, reporting an odds ratio of 139. Consequently, PCT has been incorporated into pediatric meningitis clinical decision rules as well as relevant clinical guidelines (35–37). In a prospective single-center cohort study from Spain, the authors compared 675 infants with bronchiolitis who had invasive bacterial infections to those without bacterial disease. They found that PCT was significantly superior to C-reactive protein for identifying invasive bacterial infections, particularly pneumonia and sepsis, and concluded that a PCT-guided management approach could help reduce unnecessary antibiotic use in this population (38). Similar results were seen in Italy, where implementing a PCT-aided protocol resulted in a significant reduction in unnecessary antibiotic prescriptions, leading the authors to recommend PCT as a reliable biomarker for identifying bacterial co-infection in severe bronchiolitis (39). A Cochrane review of 14 randomized controlled trials involving 4,221 adult patients with lower respiratory tract infections (LRTI) demonstrated that PCT-guided strategies for initiating and/or discontinuing antibiotic therapy are safe and do not increase mortality or treatment failure (40). On the other hand, in pediatric patients with LRTIs, PCT-guided strategies were shown to reduce overall antibiotic exposure by shortening treatment duration, without altering the initial antibiotic prescribing rate

(41). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is observed in approximately 82% of children admitted to pediatric intensive care units, with about 23% meeting criteria for sepsis. Evidence indicates that PCT is a more reliable diagnostic marker of sepsis in critically ill pediatric patients than C-reactive protein, while both may therefore serve as valuable tools for stratifying disease severity among children presenting with SIRS (42).

LIMITATIONS OF PROCALCITONIN

Despite its diagnostic advantages, PCT has notable limitations. Concentrations may remain low during the earliest phases of infection, and elevated levels may occur in certain noninfectious conditions, including severe trauma and major surgical interventions (43). Extensive surgical interventions induce a systemic inflammatory reaction, which makes it a challenge to detect potential infectious complications early after surgery. Also, biomarkers can be temporarily non-specifically induced due to pronounced post-surgical inflammation (43). Furthermore, elevated PCT levels have been reported in patients with chronic kidney disease even in the absence of infection, which may further limit its specificity in this population (44).

CONCLUSION

Bacterial infections in pediatric patients cannot be predicted or ruled out based solely on clinical presentation. However, pediatric patients with peripheral bacterial colonization, local infection without invasive sepsis, and most of those with viral infections were demonstrated to have low PCT levels (≤ 0.25 $\mu\text{g/L}$) (33). Thus, PCT can rapidly verify the initial clinical suspicion of bacterial infection. This enables a more judicious use of empiric antibiotics and a reduction of antibiotic exposure (14, 33). Numerous interventional studies have demonstrated that low PCT levels reliably indicate a reduced likelihood of bacterial infection and therefore the absence of need for antimicrobial therapy. Antibiotic overuse contributes to increasing bacterial resistance, rising medical costs, and increased risks of drug-related adverse events. PCT has been proven to be a useful tool

for efficient and safe guidance of antibiotic treatment according to individual patient needs, both in adults and children (41).

Abbreviations:

SBI – serious bacterial infection

IBI – invasive bacterial infection

CRP – C-reactive protein

PCT – procalcitonin

LRTI – lower respiratory tract infection

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

REFERENCES

1. Wing R, Dor MR, McQuilkin PA. Fever in the Pediatric Patient. *Emerg Med Clin North Am* 2013;31:1073–96.
2. Hagedoorn NN, Borensztajn DM, Nijman R, Balode A, von Both U, Carrol ED, et al. Variation in Antibiotic Prescription Rates in Febrile Children Presenting to Emergency Departments Across Europe (Mofiche): A Multicentre Observational Study. *PloS Med* 2020;17:e1003208.
3. Brent AJ, Lakhanpaul M, Thompson M, et al. Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study. *Arch Dis Child* 2011; 96:361–7.
4. Norman-Bruce H, Umana E, Mills C, Mitchell H, McFetridge L, McCleary D, Waterfield T. Diagnostic test accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for predicting invasive and serious bacterial infections in young febrile infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2024;8:358–68.
5. Díaz MG, García RP, Gamero DB, González-Tomé MI, Romero PC, Ferrer MM, et al. Lack of accuracy of biomarkers and physical examination to detect bacterial infection in febrile infants. *Pediatr Emerg Care* 2016;32:664–8.
6. Waterfield T, Lyttle MD, Munday C, Foster S, McNulty M, Platt R, et al. Validating clinical practice guidelines for the management of febrile infants presenting to the emergency department in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2022;107:329–34.
7. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L. Validation of the “step-by-step” approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics* 2016; 138: e20154381.
8. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, Dreyer BP, Kuppermann N, O’Leary ST, et al. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. *Pediatrics* 2021;148:e2021052228.
9. Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, Vitale M, Tzimenatos L, Tunik MG, et al. A clinical prediction rule to identify febrile infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections. *JAMA Pediatr* 2019;173:342–51.

10. Hamiel U, Bahat H, Kozer E, Hamiel Y, Ziv-Baran T, Goldman M. Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e018092.
11. Lyons TW, Garro AC, Cruz AT, Freedman SB, Okada PJ, Mahajan P, et al. Performance of the modified Boston and Philadelphia criteria for invasive bacterial infections. *Pediatrics* 2020;145: e20193538.
12. Woll C, Neuman MI, Pruitt CM, Wang ME, Shapiro ED, Shah SS, et al. Epidemiology and etiology of invasive bacterial infection in infants ≤ 60 days old treated in emergency departments. *J Pediatr* 2018;200:210–217.e1.
13. Leigh S, Grant A, Murray N, Faragher B, Desai H, Dolan S, et al. The cost of diagnostic uncertainty: a prospective economic analysis of febrile children attending an NHS emergency department. *BMC Med* 2019;17.
14. Markic, J · Saraga, M · Dahlem, P. Sepsis biomarkers in neonates and children: C-reactive protein and procalcitonin. *J Child Sci* 2017;7:e89–e95.
15. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
16. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125–31.
17. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941–52.
18. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin- α gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396–404.
19. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
20. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–8.
21. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock* 2009;31:586–91.
22. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737–41.
23. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664–72.
24. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology* 2010;97:165–74.
25. Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflugers Arch* 2000;440:R72–4.
26. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211–2.
27. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, Merelli M, D'Aurizio F, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:99–105.
28. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother* 2017;96:936–43.
29. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25:e61–9.
30. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1646–59.
31. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 2008;122:701–10.
32. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, de la Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics* 2012;130:815–22.
33. Pacifico L, Osborn JF, Natale F, Ferraro F, De Curtis M, Chiesa C. Procalcitonin in pediatrics. *Adv Clin Chem* 2013;59:203–63.
34. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* 2012;10:6.
35. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1157–63.
36. AMWF guideline “Viral Meningoencephalitis“. Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-100.htm>
37. Practice guidelines for acute bacterial meningitides. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2009;39:356–67.
38. Alejandro C, Guitart C, Balaguer M, Torrús I, Bobillo-Perez S, Cambra FJ, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2021;180:833–42.

39. Barbieri, E.; Rossin, S.; Giaquinto, C.; Da Dalt, L.; Dona, D. A Procalcitonin and C-Reactive Protein-Guided Clinical Pathway for Reducing Antibiotic Use in Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Children* 2021;8:351.
40. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD007498.
41. Baer G, Baumann P, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, Bucher HC, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e68419.
42. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477-84.
43. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, Merelli M, D'Aurizio F, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:99–105.
44. Wu SC, Liang CX, Zhang YL, Hu WP. Elevated serum procalcitonin level in patients with chronic kidney disease without infection: A case-control study. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23065.

Correspondence to:

Joško Markić, MD, PhD
Department of Pediatrics
University Hospital of Split
Spinčićeva 1, 21000 Split
E-mail: jmarkic@mefst.hr

SAŽETAK

Uloga prokalcitonina u ordiniranju antibiotske terapije

Razlikovanje benignih virusnih bolesti od ozbiljnih bakterijskih infekcija (SBI) i dalje je izazovno u liječenju pedijatrijskih bolesnika. Mlađa febrilna dojenčad, osobito ona dobi ≤ 90 dana, imaju nerazmjerno visok rizik od invazivnih bakterijskih infekcija (IBI) zbog imunološke nezrelosti i subtilnih kliničkih prezentacija. S obzirom na rastuću antimikrobnu rezistenciju, postoji potreba za pouzdanim biomarkerima koji će doprinijeti ranom i točnom postavljanju dijagnoze. Prokalcitonin (PCT), biomarker akutne faze s brzim porastom tijekom bakterijske infekcije, istaknuo se kao jedan od najperspektivnijih alata. U usporedbi s C-reaktivnim proteinom (CRP), PCT pokazuje bržu kinetiku, jaču povezanost s težinom bolesti i bolju dijagnostičku točnost u brojnim pedijatrijskim stanjima, uključujući neonatalnu sepsu, febrilnu dojenčad, neutropeniju, meningitis, bronhiolitis i infekcije donjih dišnih putova. Dobno specifični referentni rasponi poboljšavaju interpretaciju u novorođenčadi, a serijska mjerenja PCT-a uspješno su uključena u protokole racionalne primjene antibiotika. Brojne multicentrične studije i randomizirana ispitivanja pokazuju da vođenje terapije prema PCT-u smanjuje nepotrebnu izloženost antibioticima bez ugrožavanja kliničke sigurnosti ili povećanja neuspjeha liječenja. Unatoč prednostima, PCT ima i ograničenja, jer se prolazna povišenja mogu javiti u neinfektivnim stanjima, a razine mogu ostati niske u najranijim fazama infekcije. Ipak, sve veći broj dokaza pokazuje da niske vrijednosti PCT-a pouzdano upućuju na malu vjerojatnost bakterijske infekcije, omogućujući sigurnije smanjenje primjene antibiotika. Sveukupno, PCT predstavlja vrijedan biomarker za poboljšanje dijagnostičke točnosti i promicanje racionalne antibiotske terapije u pedijatrijskoj praksi.

Ključne riječi: VRUĆICA; PROKALCITONIN; INFEKCIJE; ANTIBIOTICI

Glavobolje u dječjoj dobi

Jadranka Sekelj¹, Sanja Pejić Roško¹, Lana Lončar¹, Ivana Đaković¹,
Andrijana Pilon Far¹, Maja Fureš², Vlasta Đuranović³

Primarne glavobolje u djece predstavljaju značajan javnozdravstveni problem zbog visoke prevalencije koja se procjenjuje na oko 60 %. Najčešće vrste uključuju migrenu i tenzijsku glavobolju.

Dijagnostički kriteriji za glavobolje u djece jednaki su onima za odraslu dob i počivaju na trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-3), no klinička slika primarnih glavobolja u djece može se razlikovati od karakteristika glavobolja u odrasloj dobi.

Dijagnostika primarnih glavobolja u djece temelji se na pažljivo uzetoj anamnezi i kliničkom pregledu koji je važan kako bi se isključili sekundarni uzroci glavobolja. Većina primarnih glavobolja može se dijagnosticirati bez potrebe za slikovnom obradom.

Dulji tijek glavobolje povećava rizik od razvoja kronične glavobolje i povezanih komorbiditeta, stoga je od važno što ranije postaviti dijagnozu i uvesti preventivne mjere.

Akutna terapija uključuje lijekove kao što su analgetici (paracetamol, ibuprofen) ili triptani za liječenje migrene, dok se prevencija temelji na promjeni životnih navika, kognitivno-bihevioralnoj terapiji te medikamentoznoj intervenciji. Individualizirani pristup je ključan za uspješno liječenje primarnih glavobolja u djece.

Ključne riječi: MIGRENSKI POREMEĆAJI; GLAVOBOLJA TENZIJSKOG TIPA; DIJETE

UVOD

Glavobolja je najčešći uzrok kronične ili ponavljajuće boli u djetinjstvu i adolescenciji i utječe na školski uspjeh, društvene i fizičke aktivnosti te općenito na kvalitetu života (1, 2). U dječjoj dobi razlikujemo primarne i sekundarne glavobolje, a s obzirom na visoku prevalenciju primarnih glavobolja, u ovom radu naglasak će biti na toj skupini glavobolja. Djeca s primarnom glavoboljom su pod povećanim rizikom za razvoj drugih somatskih poteškoća ili psiholoških problema poput anksioznosti i depresije u odrasloj dobi (3). Stoga

je važno rano postaviti dijagnozu i poduzeti preventivne mjere kako bi se spriječilo da glavobolja postane kronična i dodatno naruši kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji.

EPIDEMIOLOGIJA GLAVOBOLJA

Procijenjena prevalencija glavobolja kod djece u dobi od 3 do 18 godina diljem svijeta iznosi gotovo 60 % (4). Prevalencija migrene povećava se s dobi djeteta, od 5 % u djece u dobi od 5 do 10 godina, do 15 % u adolescenata, da bi dosegla vrhunac od

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Odjel za pedijatrijsku neurologiju

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

³Poliklinika za dječje bolesti Helena, Centar za neuropedijatriju, rehabilitaciju i ranu intervenciju

30 % u dobi iznad 25 godina (5). Prevalencija migrene u odrasloj dobi je dva do tri puta veća u žena nego u muškaraca. Taj je omjer dobno specifičan s obzirom na to da se nakon puberteta prevalencija izraženije povećava u ženskog spola (6). Kronična migrena, definirana kao glavobolja koja se javlja više od 15 dana mjesečno, ima prevalenciju 0,8 – 1,8 % u djece od 12 – 17 godina (7). Migrena se smatra cjeloživotnom bolesti. Poznato je da oko 60 % oboljele djece ima migrenu i tijekom odrasle dobi (8).

Prevalencija tenzijske glavobolje iznosi od 17 % do 29 % (9) i također se povećava s dobi djeteta, no značajno je varijabilnija nego prevalencija migrene, između ostalog i zbog toga što se karakteristike glavobolje mijenjaju tijekom života. Kronična tenzijska glavobolja vrlo se rijetko viđa u djece ispod petnaeste godine života (10).

KLASIFIKACIJA GLAVOBOLJA

Glavobolje se klasificiraju kao primarne (uzrok je intrinzičan i nalazi se unutar središnjeg živčanog sustava, uzrokovane su neovisnim patomehanizmima, a ne drugim bolestima) ili sekundarne kod kojih je glavobolja samo simptom neke druge podliježeće bolesti. Dijagnostički kriteriji za glavobolje u djece jednaki su onima za odraslu dob i počivaju na aktualnom, trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-3, engl. *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*). Najčešće primarne glavobolje u djece su migrena i tenzijska glavobolja (11).

Migrena

Migrena je periodična, funkcionalna glavobolja složenih patomehanizama nastanka karakterizirana napadajima boli umjerenog do jakog intenziteta (12).

Dob početka migrenskih glavobolja ovisi o brojnim čimbenicima, između ostalih, genetskim i epigenetskim jer je dokazano da kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu, glavobolja počinje desetak godina ranije nego je to bilo kod njihovih roditelja te nekoliko godina ranije nego u djece koja nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu (13).

Bolesnici s migrenom koji su imali traumatske događaje tijekom djetinjstva (smrt u obitelji, razvod

roditelja, fizičko, emocionalno ili spolno zlostavljanje, teška financijska situacija u obitelji), čine veći udio u populaciji bolesnika s migrenom od onih koji takve traume nisu doživjeli. Migrena ima česte komorbiditete kao što su pretilost, epilepsija, atopijske bolesti, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD, engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*) i poremećaji spavanja.

Djeca kod koje migrena započne prije 6. godine života imaju lošiju prognozu u smislu cjeloživotnih tegoba i imaju veću potrebu za profilaktičnom terapijom nego djeca kod koje se migrena javi kasnije (14). Djeca s migrenom više izostaju s nastave od zdravih vršnjaka, ali i od vršnjaka s tenzijskom glavoboljom (4).

Migrena bez aure

Migrena bez aure (MO, engl. *Migraine without aura*) je klinički sindrom obilježen glavoboljom specifičnih karakteristika i popratnih simptoma (Tablica 1).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (12)

A. najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D
B. napadaji glavobolje trajanja 4 – 72 sata (neliječeni ili neuspješno liječeni)*
C. glavobolja ima bar dvije od navedenih četiriju značajki: <ol style="list-style-type: none"> 1. jednostrana lokalizacija 2. pulsirajući karakter 3. umjeren ili jak intenzitet boli 4. pogoršava se pri rutinskim fizičkim aktivnostima (npr. hodanje ili penjanje stepenicama) ili uzrokuje izbjegavanje istih
D. tijekom glavobolje barem jedno od navedenog: <ol style="list-style-type: none"> 1. mučnina i/ili povraćanje 2. fotofobija i fonofobija
E. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3

* U djece i adolescenata (ispod 18 godina) napadaji glavobolje mogu trajati 2 – 72 sata

MO je najčešći oblik migrene i od nje boluje 70 – 80 % djece i adolescenata s migrenom (15). Najznačajniji simptom migrene u svim dobnim skupinama je bol, dok se ostali simptomi mogu javljati u različitim varijacijama i frekvencijama. Učestalost napadaja MO raste s dobi djeteta.

Postoje određene iznimke od navedenih dijagnostičkih kriterija MO koje se odnose na bolesnike mlađe od 18 godina. To je u prvom redu trajanje napadaja migrene koji je prema kriterijima ICHD-3 definiran rasponom od 2 – 72 sata. Upravo je vrije-

me trajanja migrenske boli u djece jedan od glavnih prijevora u kliničkom radu i mnogo je istraživanja kojima je dokazano da migrenska bol u djece traje i kraće od jednog sata (16). Sljedeća razlika je u lokalizaciji glavobolje jer je u djece bol češće obostrana, dok se jednostrana bol javlja od adolescentske dobi. Najčešće se radi o bitemporalnoj ili bifrontalnoj distribuciji boli. Karakter boli također se razlikuje, kod djece je najčešća lupajuća ili udarajuća bol, a kod odraslih pulsirajuća. O intenzitetu boli, osobito u mlađe djece, najbolje se može zaključiti iz aktivnosti djeteta, koja je kod mlađe djece smanjena. Kod veće djece se kod procjene intenziteta boli služimo vizualno-analognom skalom (VAS). O fotofobiji i fonofobiji može se zaključiti iz ponašanja djeteta npr. kada dijete traži zamračenu prostoriju, pokriva glavu jastukom itd. Povraćanje je češće kod mlađe djece.

Osobit dijagnostički problem predstavljaju djeca mlađa od 6 godina kod kojih su karakteristike migrene nespecifične zbog nemogućnosti jasnog opisa tegoba. Klasična klinička prezentacija kod njih je bljedilo kože lica, povraćanje, gubitak apetita, iritabilnost, fotofobija i fonofobija koje se mogu pretpostaviti iz ponašanja djeteta.

Prije same glavobolje, neki bolesnici s MO mogu imati i simptome prodromalne faze. Prodromalna faza počinje nekoliko sati do dva dana prije faze glavobolje (17). Najčešći prodromalni simptomi u djece su umor, zijevanje, promjene raspoloženja i ukočenost vrata, a javljaju se u preko 60 % oboljelih.

Nakon faze glavobolje, bolesnici navode simptome poput umora i poteškoća koncentracije. Ti simptomi mogu trajati i do 48 sati nakon napadaja glavobolje, a tu fazu nazivamo postdromalnom fazom. U djece se postdromi javljaju u preko 80 % bolesnika, najčešće u obliku žeđi, somnolencije i smetnji vida.

Migrena s aurom

Migrenu s aurom (MA, engl. *Migraine with aura*) karakteriziraju ponavljajući napadaji jednostranih neuroloških ispada koji traju u minutama, potpuno su reverzibilni, javljaju se postupno te su praćeni razvojem glavobolje i drugim simptomima migrene (Tablica 2) (12). I u djece simptomi aure mogu započeti i tijekom faze glavobolje ili se nastaviti u faze glavobolje.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (12)

A. najmanje dva napadaja koja ispunjavaju kriterije B i C
B. jedan ili više od navedenih potpuno reverzibilnih simptoma aure: <ol style="list-style-type: none"> 1. vidni 2. osjetni 3. govorni i/ili jezični 4. motorički 5. moždanog debla 6. retinalni
C. najmanje tri od navedenih šest značajki: <ol style="list-style-type: none"> 1. najmanje jedan simptom aure koji se postupno razvija tijekom ≥ 5 minuta 2. dva ili više simptoma aure koji se sukcesivno pojavljuju 3. svaki pojedini simptom aure traje 5 – 60 minuta¹ 4. barem jedan od simptoma aure je jednostran² 5. barem jedan od simptoma aure je pozitivan³ 6. aura je praćena glavoboljom ili glavobolja uslijedi unutar 60 minuta
D. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3

¹ Kada se, primjerice, tijekom aure pojave tri simptoma, prihvatljivo maksimalno trajanje je 3×60 min; motorički simptomi mogu trajati do 72 h

² Afazija se uvijek smatra jednostranim simptomom, dizartrija može, ali ne mora biti

³ Scintilacije i bockanje su pozitivni simptomi aure

Migrena s aurom je druga najčešća vrsta migrene u djece i javlja se u oko trećine svih bolesnika s migrenom (25 – 30 %). MA se češće javlja kod starije djece (> 12 godina), kod djevojčica i kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu.

Aura se klasificira prema subtipovima u tipičnu auru, auru moždanog debla, retinalnu auru i motoričku auru koja se javlja u hemiplegičnoj migreni. Aura mora zadovoljiti specifične kriterije kao što su trajanje, lokalizacija i kvaliteta simptoma (12). Pojedinačni simptom aure razvija se postupno tijekom 5 ili više minuta, no u djece se pojedinačni simptom aure može razvijati i brže (< 5 minuta) (18). U dječjoj dobi pojedinačni simptom aure može trajati kraće od 5 minuta, ali i duže od 60 minuta. Nakon aure uslijedi glavobolja, a prodromalni i postdromalni simptomi javljaju se kao i u migreni bez aure.

Migrena s tipičnom aurom je migrena koja ima vizualnu, senzoričku ili jezičnu/govornu auru. Karakterizirana je postupnim razvojem simptoma, svaki pojedinačni simptom aure traje do 60 min, a simptomi mogu biti pozitivni i / ili negativni i u potpunosti je reverzibilna. Retrospektivna kohortna studija provedena da bi se utvrdila učestalost pojedinih simptoma aure u djece dobi 5 – 17

godina dokazala je da 93 % djece ima vidnu auru, 5,5 % osjetnu auru, a tek 0,6 % ispitanika je imalo motoričku auru ili auru govora / jezika. Četvrtina ispitanika razvila je i drugi tip aure – najčešće osjetnu (19).

Vidna aura počinje postupno i traje nekoliko minuta. Obično se radi o obostranom vidnom ispadu sa skotomima (77 %), iskrivljenju vidnog polja, vidnim halucinacijama (16 %) ili jednostranom vidnom ispadu ili skotomu (7 %) (20).

Senzorička aura karakterizirana je unilateralnim simptomima koji počinju u šaci i postupno progrediraju prema ramenom obruču i licu u vidu trnaca ili mravinjanja nakon čega se može javiti obamrlost, koja ujedno može biti i jedini simptom senzoričke aure.

Govorna/jezična aura obično se javlja u obliku afazije, no može se javiti i usporen govor ili poteškoće čitanja.

Migrena s aurom moždanog debla (ranije nazivana bazilarnom migrenom) naziv je za MA s barem dva potpuno reverzibilna simptoma moždanog debla, a koji uključuju dizartriju, vrtoglavicu, tinitus, hipakuziju, dvoslike, ataksiju koja se ne može pripisati senzoričkom deficitu i/ili poremećaj svijesti. Taj oblik MA nema retinalnih simptoma i nema motoričke slabosti. Obično uz auru moždanog debla bolesnici imaju i tipičnu vizualnu auru. Najčešći simptom aure moždanog debla je vrtoglavica.

Hemiplegična migrena (HM, engl. *Hemiplegic migraine*) karakterizirana je motoričkom slabosti koja je u potpunosti reverzibilna. Simptomi motoričke slabosti traju do 72 sata što je duže od bilo kojeg drugog simptoma aure, iako su opisani i bolesnici kod kojih motorička slabost može potrajati i tjednima. HM može biti sporadična ili obiteljska ovisno o tome ima li bolesnik srodnika u prvoj ili drugoj liniji koji boluje od iste vrste migrene. Obiteljsku hemiplegičnu migrenu (FHM, engl. *Familial hemiplegic migraine*) dijelimo u tri tipa ovisno o vrsti podliježeće mutacije – kod tipa 1 mutacija se nalazi u CACNA1A genu na 19. kromosomu, kod tipa 2 u ATP1A2 gena na kromosomu 1, kod tipa 3 u SCN1A na kromosomu 2. FHM često ima i simptome moždanoga debla uz simptome tipične aure i gotovo uvijek nakon aure uslijedi glavobolja.

Retinalnu migrenu označuju ponavljajući napadaji potpuno reverzibilnih monokularnih pozitivnih ili

negativnih smetnji vida uključujući scintilacije, skotome ili sljepoću koji su asocirani uz migrensku glavobolju. Simptomi se javljaju postupno tijekom 5 minuta, mogu trajati 5 – 60 minuta, a u 60 minuta od početka aure javi se glavobolja. Smetnje vida utvrđuju se tijekom glavobolje pregledom vidnog polja ili se od bolesnika traži da nacrtava defekt vidnog polja. Ta vrsta MA rijetka je u djece i javlja se u manje od 2 % slučajeva migrene.

MA je u odraslih bolesnika povezana s povećanim rizikom razvoja ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara. U adolescenata također postoji povećani rizik od razvoja ishemijskog moždanog udara, no taj rizik nije povećan u predpubertetskoj dobi (21).

Kronična migrena

Kronična migrena (CM, engl. *Chronic migraine*) je najčešća kronična glavobolja djece i adolescenata karakterizirana glavoboljom koja se javlja tijekom 15 ili više dana tijekom mjeseca, a koja barem 8 dana ima karakteristike MO ili MA ili za koju bolesnik smatra da je glavobolja migrenskog tipa (Tablica 3). CM se razvija iz MO ili MA tijekom nekoliko tjedana i mjeseci. Prevalencija je niža nego u odraslih bolesnika, no značajno narušava kvalitetu života bolesnika. CM se rijetko javlja kod djece mlađe od 6 godina.

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za kroničnu migrenu Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (12)

- | | |
|----|---|
| A. | glavobolja (slična migreni ili glavobolji tenzijskog tipa) koja se javlja ≥ 15 dana u mjesecu tijekom > 3 mjeseca i koja ispunjava kriterije B i C |
| B. | javlja se u bolesnika koji je imao najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D za Migrenu bez aure i/ili kriterije B i C za Migrenu s aurom |
| C. | tijekom ≥ 8 dana mjesečno u razdoblju > 3 mjeseca ispunjava bilo što od navedenog: <ol style="list-style-type: none"> 1. kriterije C i D za Migrenu bez aure 2. kriterije B i C za Migrenu s aurom 3. bolesnik vjeruje da se radilo o migreni pri početku napadaja i bol se olakšava triptanom ili derivatom ergota |
| D. | ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3 |

Tenzijska glavobolja

Tenzijska glavobolja (TTH, engl. *Tension – type headache*) je periodična, funkcionalna glavobolja karakterizirana napadajima boli blagog do umjerenog intenziteta koja može i ne mora biti udružena s perikranijskom osjetljivošću (Tablica 4) (12).

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji rijetke i česte epizodične tenzijske glavobolje Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (12)

<p>RIJETKA EPIZODIČNA TENZIJSKA GLAVOBOLJA – zadovoljava kriterije A i B, zajedno s kriterijima C-E</p> <p>A. učestalost: najmanje 10 epizoda glavobolje koje se u prosjeku javljaju < 1 dan / mjesec (< 12 dana/godinu)</p> <p>B. trajanje 30 minuta do 7 dana</p>
<p>ČESTA EPIZODIČNA TENZIJSKA GLAVOBOLJA – zadovoljava kriterije A i B, zajedno s kriterijima C-E</p> <p>A. učestalost: najmanje 10 epizoda glavobolje koje se u prosjeku javljaju 1 – 14 dana / mjesec kroz > 3 mjeseca (≥ 12 i < 180 dana / godinu)</p> <p>B. trajanje 30 minuta do 7 dana</p>
<p>C. barem dvije od navedenih četiriju karakteristika:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bilateralna lokalizacija 2. karaktera pritiska ili stezanja (ne pulzacija) 3. blagog do umjerenog intenziteta 4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnosti (hodanje, uspinjanje po stepenicama)
<p>D. oboje od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bez mučnine i povraćanja 2. samo jedno od navedenog: fotofobija ili fonofobija
<p>E. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3</p>

Tenzijska glavobolja najčešći je neurološki poremećaj na svijetu (22). Prosječna prevalencija tenzijske glavobolje tijekom života je oko 46 %, niža je u dječjoj dobi u kojoj iznosi oko 31 % (23). Kao i u migreni, češća je u ženskog spola, no s manjim omjerom u spolova od 1,2:1 (23). Kronična tenzijska glavobolja je izuzetno rijetka u djece mlađe od 15 godina (10).

Tenzijska glavobolja može se javiti u djece koja boluju i od migrene, pa često ostaje nedijagnosticirana zbog svojih nejasnih karakteristika i blagih simptoma. U dječjoj dobi je općenito simptomatologija glavobolje nespecifična uz često preklapanje dijagnostičkih kriterija migrene i tenzijske glavobolje, uz naglašeniju jednu od tih dviju primarnih glavobolja u određenom periodu djetinjstva i adolescencije (24).

U Međunarodnu klasifikaciju glavobolja uključena su tri klinička entiteta tenzijske glavobolje (rijetka epizodična tenzijska glavobolja, česta epizodična tenzijska glavobolja i kronična tenzijska glavobolja) te definicija i dijagnostički kriteriji vjerojatne tenzijske glavobolje (12). Važno je razlikovati ta tri entiteta TTH jer je epizodični oblik vrlo čest, blagog kliničkog tijeka i s vrlo malo reperkusije na kvalitetu života. Kronična tenzijska glavobolja (CTH, engl. *Chronic tension – type headache*) povezana je sa značajnom onesposobljenošću, teško se liječi i ima značajne komorbiditete poput an-

ksioznosti, depresije i poremećaja spavanja. Rizični faktori za razvoj kronične TTH u adolescenata su česte glavobolje u početku bolesti (> 7 dana/mjesec) i ženski spol, dok su prediktori perzistiranja kronične TTH u istoj dobnoj skupini prekomjerna uporaba lijekova i depresija (25, 26).

Osim što u oko četvrtine oboljelih tenzijska glavobolja tijekom života može prijeći u migrensku (i obrnuto), djeca s tenzijskom glavoboljom imaju veću šansu da budu bez tegoba u odrasloj dobi od onih s migrenskom glavoboljom.

Kronična tenzijska glavobolja

CTH se razvija iz česte epizodične TTH s vrlo čestim ili čak svakodnevnim napadajima glavobolje, a može trajati nekoliko sati ili neprekidno, no za razliku od epizodične TTH može biti povezana s blagom mučninom, fotofobijom ili fonofobijom (Tablica 5).

Tablica 5. Dijagnostički kriteriji kronične tenzijske glavobolje Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (12)

<p>A. glavobolja koja se javlja ≥ 15 dana u mjesecu tijekom ≥ 3 mjeseca (≥ 180 dana / godinu) i koja ispunjava kriterije B – D</p>
<p>B. traje satima, danima, ili neprekidno</p>
<p>C. barem dvije od navedenih četiriju karakteristika:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bilateralna lokalizacija 2. karaktera pritiska ili stezanja (ne pulzacija) 3. blagog do umjerenog intenziteta 4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnošću
<p>D. oboje od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. samo jedno od navedenog: fotofobija ili fonofobija ili blaga mučnina 2. bez umjerene do izražene mučnine i bez povraćanja
<p>E. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3</p>

Trigeminalna autonomna glavobolja (TAG)

Trigeminalne autonomne glavobolje mogu početi rano u životu (raspon 1-18 godina) i imati slične značajke onima s početkom u odrasloj dobi (27). TAG-ove karakteriziraju ponavljajuće, relativno kratke epizode jake jednostrane boli povezane s ipsilateralnim kranijalnim autonomnim simptomima. Svi su oblici češći u odraslih, ali se javljaju i kod djece.

Klaster glavobolja je najčešći TAG. Prevalencija u odraslih je manja od 1 posto i ima mušku predominaciju. Prevalencija u djetinjstvu i adolescenciji procijenjena je na 0,1 % (28). Bolesnici s klaster glavoboljom s početkom u dječjoj dobi imaju sve

potrebne kriterije za klaster glavobolju (osim maksimalne učestalosti od šest umjesto osam napadaja dnevno). Autonomni simptomi i nemir rjeđi su u pedijatrijskih bolesnika, dok su migrenske značajke (mučnina, fotofobija i fonofobija) podjednako zastupljene u svim dobnim skupinama (27).

Sekundarne glavobolje

Sekundarne glavobolje predstavljaju simptom neke druge podliježeće bolesti. Obično se razvijaju u bliskoj vremenskoj vezi s osnovnom bolesti čije odgovarajuće liječenje dovodi do povlačenja glavobolje. Stanja koja mogu uzrokovati sekundarne glavobolje kod djece uključuju akutne febrilne bolesti (npr. gripa, infekcija gornjih dišnih putova, sinusitis), meningitis, encefalitis, subarahnoidalno krvarenje, idiopatsku intrakranijsku hipertenziju, intrakranijsku patologiju poput tumorskih procesa, vaskulitisa, demijelinizirajućih bolesti, a u sekundarne glavobolje uključena je i posttraumatska glavobolja koja je u djece česta.

DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE

Algoritam obrade

Zbog visoke prevalencije, glavobolje su jedan od najčešćih razloga posjeta liječniku bilo da se radi o primarnom pedijatru ili hitnoj pedijatrijskoj službi (29). Najčešće se radi o primarnim glavoboljama ili o sekundarnim glavoboljama koje nisu vezane uz životno ugrožavajuće stanje, nego se javljaju kao opći simptom u sklopu respiratornih infekcija ili nakon blaže traume glave.

Anamneza i klinički pregled glavni su dijagnostički alati koji razlikuju primarnu od sekundarne glavobolje, neovisno o dobi djeteta. Ako je neurološki pregled uredan, a dijete ima zadovoljene kriterije ICHD-3 za primarnu glavobolju, nije potrebna dodatna dijagnostička obrada. Problem se javlja kod mlađe djece koja ne mogu opisati karakteristike glavobolje ili kod djece kod kojih se glavobolja javlja s febrilitetom, ako se u djeteta mijenjaju karakteristike od ranije prisutne glavobolje, ako se radi o „najjačoj“ glavobolji do sada ili dijete ima podliježeću bolest poput malignog oboljenja. Svakako u obzir treba uzeti i obiteljsku anamnezu za primarne glavobolje, tumore mozga ili vaskulopatije.

Algoritam obrade djece s primarnim glavoboljama oslanja se na Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i liječenje glavobolja u djece (30).

Važno je naglasiti individualizirani pristup svakom djetetu ovisno o anamnezi, somatskom i neurološkom statusu te zabrinutosti roditelja jer će se dijagnoza primarne glavobolje teško postaviti već na prvom pregledu. S druge strane, promptno upućivanje na daljnje dijagnostičke pretrage može biti neopravdano i dovesti do dodatne zabrinutosti i djeteta i roditelja s premisom da se radi o teškoj bolesti. S obzirom na to da su anamneza i klinički pregled najvažniji u procjeni bolesnika, redovito praćenje kod liječnika najbolji je pristup djetetu s glavoboljom.

Laboratorijske pretrage

Rutinske laboratorijske pretrage krvi nisu informativne u djeteta s recidivirajućom glavoboljom, no potrebno ih je učiniti u febrilnog djeteta s akutnom glavoboljom.

Elektroencefalografija

EEG nije indiciran u obradi djece s primarnim glavoboljama osim ako postoji sumnja da je dijete imalo epileptični napadaj ili se sumnja na sekundarnu glavobolju uslijed encefalitisa, intrakranijskog krvarenja, ishemije ili tumora (30). Metoda je dostupna, jeftina, nije invazivna i kao takva često se koristi u svakodnevnoj praksi, iako je nalaz, bilo patološki ili uredan, ograničenog značenja u djece s glavoboljom jer ne upućuje na etiologiju tegoba i ne može razlikovati vrstu primarne glavobolje.

Transkranijски kolor dopler u glavobolji

Transkranijски kolor dopler (TCCD, engl. *Transcranial color doppler*) ima široku upotrebu u pedijatrijskoj neurologiji (31). S obzirom na to da se radi o metodi koja omogućuje procjenu moždane hemodinamike u stvarnom vremenu, koristi se za praćenje vazospazma nakon subarahnoidalnog krvarenja, procjenu desno-lijevog šanta kod ishemijskog moždanog udara, procjenu intrakranijskog tlaka, dijagnostiku moždane smrti, praćenju nakon neurokirurških zahvata kao i za testiranje cerebralne autoregulacije. U kliničkom radu, TCCD koristimo kao vrijednu metodu za otkrivanje i pra-

ćenje hemodinamskih promjena arterio-venskih malformacija u djece s glavoboljom, prije liječenja i nakon njega. Abnormalni nalaz TCCD-a je indikacija za daljnju slikovnu dijagnostiku u djece koja nisu imala druge jasne znakove upozorenja.

Magnetska rezonancija mozga u glavoboljama

Magnetska rezonancija (MR, engl. *Magnetic resonance imaging*) mozga nije indiciran kao rutinska pretraga kod djece s primarnim glavoboljama (32). Ako se kod djeteta koje dolazi na pregled zbog glavobolje uoče znakovi upozorenja koji su suspekti na povišenje intrakranijskog tlaka ili drugu intrakranijsku patologiju, potrebno je učiniti neuroradiološku obradu. Kompjuterizirana tomografija (CT, engl. *Computerized tomography*) ima manju dijagnostičku vrijednost od MR-a zbog slabijeg prikaza diferencijacije sive i bijele tvari mozga i općenito slabijeg prikaza mekog tkiva, a ne smije se zaboraviti i doza zračenja prilikom CT pretrage.

Od sve djece koja se javljaju primarnom pedijatru, tek 1 % ima glavobolju kao simptom životno ugrožavajućeg stanja (33), a istraživanje koje se odnosi na glavobolje u hitnim pedijatrijskim ambulanta-ma našlo je pojavnost životno ugrožavajućih sekundarnih glavobolja od 2 – 3 % (34).

Osim kod znakova upozorenja, preporuka je neuroradiološku obradu učiniti i kod izražene zabrinutosti bolesnika ili roditelja bolesnika s glavoboljom, no potrebno ih je unaprijed upozoriti na slučajan nalaz bez kliničkog značenja koji neće dati informacije o etiologiji glavobolje, a bit će razlog daljnje zabrinutosti. U 20 – 40 % bolesnika koji su upućeni na MR mozga bez znakova upozorenja ili neurološkog ispada, uočen je slučajan nalaz bez kliničkog značenja, najčešće u vidu gliotičnih promjena ili nespecifičnih promjena u bijeloj tvari mozga.

TERAPIJA GLAVOBOLJA

S obzirom na to da glavobolje kod djece predstavljaju ozbiljan problem koji značajno utječe na svakodnevni život i kvalitetu života, od ključne je važnosti razumjeti etiologiju jer pristup liječenju može varirati ovisno o specifičnom uzroku glavobolje.

Sekundarne glavobolje u djece su one koje su rezultat drugih zdravstvenih stanja, poput infekcija, ozljeda glave, ili drugih ozbiljnih poremećaja pa terapija uključuje liječenje osnovnog uzroka.

Liječenje primarnih glavobolja sastoji se od nekoliko komponenti, uključujući opće mjere uz promjenu životnih navika, akutno liječenje koje je usmjereno na ublažavanje simptoma kada se jave, kao i preventivno liječenje kako bi se smanjila učestalost glavobolja.

Važno je naglasiti da pristup liječenju djeteta s glavoboljom mora biti individualiziran i prilagođen specifičnim potrebama svakog djeteta. To uključuje detaljnu procjenu simptoma i anamnezu, te uzimanje u obzir emocionalnog i psihološkog stanja kako bi se pružila adekvatna skrb.

Liječenje glavobolja uključuje nefarmakološke i farmakološke metode, no najčešće njihovu kombinaciju.

Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje uključuje promjenu životnih navika s ciljem smanjenja učestalosti glavobolja. Biofeedback i kognitivno-bihevioralna terapija pomažu u strategijama suočavanja s glavoboljom, dok neinvazivna neuromodulacija, poput stimulatora trigeminalnog i vagalnog živca ili transkranijalna magnetska stimulacija može smanjiti intenzitet boli, no u djece se rijetko primjenjuje (35). U djece se češće koriste komplementarne metode koje uključuju akupunkturu ili transkutanu električnu stimulaciju živaca (TENS).

Promjena životnih navika

Prilagodbe životnog stila mogu značajno doprinijeti umanjenju tegoba u djece. Edukacija bolesnika i njihovih roditelja/skrbnika o modifikaciji životnog stila ključna je komponenta učinkovitog liječenja glavobolja (36).

Redovita tjelesna aktivnost: Poticanje djece na sudjelovanje u aktivnostima poput vožnje bicikla, plivanja ili igranja na otvorenom može pozitivno utjecati na njihovo fizičko i mentalno zdravlje. Premda nema čvrstih dokaza o pozitivnom utjecaju redovitog vježbanja na migrenu kod djece, rezultati nekoliko studija sugeriraju da redovita aerobna aktivnost može smanjiti učestalost migrenskih napadaja. Tjelesna aktivnost modulira bol putem opioidnih, serotoninских i NMDA me-

hanizama u rostralnoj ventromedijalnoj meduli te potiče analgeziju, a istovremeno ublažava stres, depresiju i anksioznost koji su obično povezani s kroničnom boli. Pretilost i niska tjelesna aktivnost povezani su s većom učestalošću migrene kod djece i adolescenata.

Hidratacija i uravnotežena prehrana: Djeca trebaju piti dovoljno tekućine i imati prehranu bogatu voćem, povrćem i cjelovitim žitaricama. Postoje dokazi da post ili propuštanje obroka može dovesti do pojave migrene, stoga ih treba izbjegavati. Ne postoji jedinstven režim prehrane koji se preporučuje osobama koje boluju od migrene, ali je poznato da određene namirnice mogu izazvati migrenu u pedijatrijskoj populaciji, uključujući čokoladu, kofein, alkohol, nitrite, aspartam i gluten (35).

Higijena spavanja: Dosljedan raspored spavanja i buđenja može pomoći u smanjenju učestalosti glavobolja (36). Zdrave navike spavanja su ključne za djecu i adolescente. Dovoljno sna, s relativno konstantnim vremenom odlaska na spavanje i buđenja radnim danima i vikendom, posebno je važno. Poremećaji sna, poput nesanice, hrkanja ili čestog buđenja, mogu povećati učestalost glavobolja. Američka akademija za medicinu spavanja (AASM) savjetuje da djeca u dobi od 6 do 12 godina trebaju spavati 9 do 12 sati, a adolescenti u dobi od 13 do 18 godina od 8 do 10 sati unutar 24-satnog razdoblja (37). Nesanica i spavanje manje od 8 sati ključni su čimbenici rizika za glavobolje kod djece i adolescenata.

Izbjegavanje okidača: Važno je identificirati i izbjegavati moguće okidače poput određenih namirnica, stresa ili prekomjernog korištenja ekrana. Istraživanja ukazuju na potencijalnu vezu između prekomjerne izloženosti ekranima i dječjih glavobolja. Retrospektivna studija provedena na djeci i adolescentima identificirala je prekomjernu upotrebu videoigara kao četvrti najčešći okidač migrene (38).

Upravljanje stresom: Stres ima najjaču empirijsku vezu s pojavom napadaja migrene među okolišnim čimbenicima (39). Akutni stres glavni je okidač za migrenu, a studije pokazuju da uzrokuje 50–80 % epizoda i kod odraslih i kod djece (36). Kod djece i adolescenata, stres povezan sa školom zbog narušenih vršnjačkih odnosa, problema s učiteljima, i visokim akademskim zahtjevima ključni je okidač za glavobolje. Obiteljska dinamika također igra

značajnu ulogu, jer čimbenici poput kažnjavajućeg roditeljstva, obiteljskih sukoba i depresije roditelja povećavaju rizik od migrene (36).

Kognitivno-bihevioralna terapija

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) prepoznata je kao zlatni standard psihološke intervencije za liječenje glavobolja u djece, učinkovito smanjujući učestalost glavobolja i povezanu onesposobljenost (40). KBT integrira kognitivne i bihevioralne tehnike u pomoći oboljelima kako bi se bolje nosili s okolišnim čimbenicima, emocijama i negativnim obrascima razmišljanja povezanim s glavoboljama. KBT služi kao vrijedna alternativa farmakoterapiji i pokazalo se da poboljšava kvalitetu života djece i adolescenata, a istovremeno nudi povoljan profil koristi i rizika gotovo bez negativnih nuspojava. Stoga bi KBT trebalo smatrati terapijom prve linije, samostalno ili u kombinaciji s farmakoterapijom za liječenje glavobolja u djece. Primjena KBT-a u kliničkoj praksi je ograničena zbog reducirane dostupnosti (osobito za malu djecu) s malo pružatelja usluga obučeni za ove metode kao i zbog nedosljednosti primjene ove terapije. Ne postoje visokokvalitetna randomizirana ispitivanja koja procjenjuju učinkovitost KBT bez farmakoterapije u prevenciji glavobolja u djece.

Farmakološko liječenje

Farmakološko liječenje primarnih glavobolja u djece počiva na terapijskim smjernicama koje su djelomično zasnovane na iskustvima i rezultatima liječenja odraslih pacijenata zbog malog broja randomiziranih kontroliranih studija u djece i adolescenata.

LIJEČENJE AKUTNOG NAPADAJA GLAVOBOLJE

Ciljevi akutnog liječenja glavobolje su postizanje učinkovitog ublažavanja boli i popratnih tegoba uz minimalne nuspojave te poticanje brzog povratka normalnom funkcioniranju, uključujući pohađanje nastave ili društvenog funkcioniranja (41).

Analgetici

Rana primjena analgetika u napadaju glavobolje važno je načelo liječenja akutne migrene (42). Najčešće korišteni lijekovi su paracetamol i ibuprofen.

Paracetamol se koristi u dozi od 15 mg/kg s maksimalnom pojedinačnom dozom od 1000 mg. Doza se može ponoviti za dva do četiri sata ako simptomi potraju i može se ponoviti do maksimalno 6 puta u 24 sata.

Ibuprofen se koristi u dozi od 10 mg/kg. Doza se može ponoviti za četiri do šest sati ako je potrebno. Ne smije se dati više od četiri doze u 24 sata (maksimalna dnevna doza 40 mg/kg).

Mali je broj studija koje su uspoređivale učinkovitost paracetamola i ibuprofena u primarnim glavoboljama u dječjoj dobi. Oba analgetika su učinkovita u akutnoj terapiji migrene, no dvostruko slijepa, randomizirana studija provedena na dječjoj populaciji u dobi od 4 do 16 godina dokazala je da ibuprofen ima brže djelovanje na bol u migrenskoj glavobolji od paracetamola (43). Jedino istraživanje koje je uspoređivalo učinkovitost paracetamola i ibuprofena kod djece s tenzijskom glavoboljom pokazalo je da je potpuni prestanak boli nakon 3 sata od davanja lijeka vjerojatniji u djece koja su primila ibuprofen u komparaciji s onima koji su dobili paracetamol ili placebo (44).

Triptani

Triptani su namijenjeni djeci u dobi od najmanje šest godina koja imaju umjerene do teške napada je migrene ili akutnu migrenu bilo koje težine koja je refraktorna na analgetike. Izbor triptana, način primjene i doza ovise o nekoliko čimbenika, od kojih je u našim uvjetima najvažnija dostupnost lijeka. Europska agencija za lijekove odobrila je primjenu triptana za djecu stariju od 12 godina.

Triptani predstavljaju značajan napredak u abortivnom liječenju migrene. Oni su agonisti serotonina s afinitetom za 5-HT_{1B/1D} receptore i imaju više mehanizama djelovanja uključujući inhibiciju oslobađanja vazoaktivnih peptida, poticanje vazokonstrukcije i blokiranje putova boli u moždanom deblu.

Triptani su kontraindicirani kod djece i adolescenata s anamnezom ishemijske vaskularne bolesti ili aritmija povezanih s poremećajima provođenja.

Antagonisti peptida povezanih s kalcitoninskim genom

Antagonisti peptida povezanih s kalcitoninskim genom (CGRP, engl. *Calcitonin gene-related pep-*

ptide) male molekulske mase dostupni su za liječenje odraslih s migrenom koji ne reagiraju na triptane. Međutim, sigurnost i učinkovitost ovih lijekova kod djece nije ispitana i niti jedan od ovih lijekova nije odobren za upotrebu kod djece. U tijeku je nekoliko kliničkih ispitivanja koja procjenjuju sigurnost i učinkovitost gepanta kod djece i adolescenata.

PREVENTIVNO LIJEČENJE PRIMARNIH GLAVOBOLJA U DJECE

Preventivno liječenje migrene

Iako ne postoje stroge definicije za točnu učestalost ili trajanje migrenskih glavobolja koje bi zahtijevale preventivnu terapiju, svako dijete s čestim, dugotrajnim ili onesposobljavajućim glavoboljama koje slabo reagiraju na akutnu terapiju kandidat je za preventivnu terapiju. U kliničkoj praksi to znači da se za preventivnu terapiju migrene odlučujemo kod djeteta koje ima migrensku glavobolju 3 do 4 puta mjesečno koja traje nekoliko sati ili ako ima migrensku glavobolju jednom mjesečno koja traje 3-4 dana i zbog koje ne može pohađati nastavu ili voditi kvalitetan društveni život.

U prevenciji migrene u djece najčešće se koriste propranolol, amitriptilin, topirammat i blokatori kalcijevih kanala (flunarizin, verapamil). Iako se navedeni lijekovi koriste već desetljećima u prevenciji migrene u djece, novi uvid u učinkovitost preventivne terapije unijela je CHAMP studija (Childhood and Adolescent Migraine Prevention) čiji su rezultati objavljeni 2017. godine. Ova studija nije dokazala značajnih razlika u smanjenju učestalosti glavobolje ili onesposobljenosti u djece i adolescenata s migrenom koji su za prevenciju glavobolje tijekom 24 tjedna uzimali amitriptilin, topirammat ili placebo. Uz to, aktivni lijekovi imali su veću učestalost nuspojava (45).

CGRP antagonisti

Monoklonska antitijela na CGRP i njegov receptor i antagonisti CGRP- receptora (gepanti) razvijeni su kao učinkoviti akutni i preventivni tretmani za migrenu. U tijeku je više od 15 kliničkih ispitivanja s ciljem procjene sigurnosti i učinkovitosti inhibitora CGRP-a kod pedijatrijskih bolesnika, a rezultati se očekuju u narednim godinama.

Botulinum toksin

Dokazi iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja dokazala su onabotulinumtoksin A smanjuje broj dana glavobolje kod odraslih pacijenata s kroničnom migrenom, no rezultati u djece su ili pokazali tek umjereno smanjenje učestalosti, trajanja i intenziteta glavobolje među ispitanicima koji su odgovorili na liječenje ili nisu pokazali korist u odnosu na placebo (46).

Nutraceutici

Zbog ograničenih podataka o učinkovitosti farmakološke prevencije migrene kod djece i adolescenata, nutraceutici su postali uobičajena alternativa za liječenje glavobolja u ovoj populaciji (47). Iako se nutraceutici općenito smatraju sigurnima, ove bi pripravke trebalo uzimati pod liječničkom kontrolom. Najčešće korišteni nutraceutici su riboflavin (vitamin B2), vitamin D, magnezij i melatonin.

PREVENTIVNO LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Kod djece s rijetkom TTH preventivna terapija nije preporučljiva. Za djecu s učestalom epizodnom ili kroničnom TTH lijekovi prvog izbora u preventivnoj terapiji su triciklički antidepresivi, odnosno amitriptilin (48). Malo je podataka o drugim lijekovima za čestu epizodnu ili kroničnu TTH kod djece. Gabapentin i topiramate su razumne opcije za adolescente s čestom ili kroničnom TTH koji ne reagiraju na analgetike ili ih ne podnose. No, nema kontroliranih studija o njihovoj učinkovitosti u djece.

PRAĆENJE I NADZOR BOLESNIKA

Nakon što se započne preventivno liječenje, bolesnike treba pratiti zbog pravilne titracije lijekova i kako bi se procijenio odgovor na liječenje te identificirali svi štetni učinci terapije. Nakon uvođenja lijeka potrebno je odrediti odgovarajuću dozu za koju pretpostavljamo da će dovesti do smanjenja tegoba i liječenje provoditi kroz minimalno 6-8 tjedana da bi se mogla procijeniti učinkovitost. Djeca koja ne podnose početni lijek ili imaju nezadovoljavajući odgovor unatoč adekvatnoj dozi i trajanju liječenja mogu se prebaciti na drugi lijek izbora. Nije strogo definirano optimalno trajanje učinkovite preventivne terapije. Preporučuje se liječenje pro-

voditi tijekom 6 do 12 mjeseci ako su glavobolje dobro kontrolirane, nakon čega se doza preventivnog lijeka postupno smanjuje tijekom nekoliko tjedana uz redovito praćenje bolesnika. Dnevnik glavobolja može se koristiti za dokumentiranje učestalosti glavobolja i praćenje uspjeha liječenja.

TRANSFORMACIJA VRSTE GLAVOBOLJA I PROGNOZA

Primarne glavobolje s početkom u djetinjstvu mijenjaju svoje karakteristike tijekom vremena kako dob djeteta raste. Razlog tomu je različiti stupanj razvoja mozga uključujući mijelinizaciju, plastičnost mozga, sinaptogenezu i sinaptičku reorganizaciju (49). TTH u djetinjstvu može prijeći u migrenu tijekom kasnije dobi i obratno. Prijelaz migrene u TTH događa se u 8 – 32 % slučajeva, a iz TTH u migrenu u 4 – 38 % slučajeva, ovisno o vremenu praćenja ispitanika (50). U dječjoj dobi su za razliku od odrasle populacije, karakteristike tenzijske glavobolje i migrene „preklapajuće“. Često imamo i slučaj da dijete samostalno navede da ima dvije različite vrste glavobolje, što znači da dijete istovremeno može imati tenzijsku glavobolju i migrenu.

U istraživanju Kienbachera i suradnika zaključeno je da 20 – 25 % ispitanika tijekom praćenja 5 – 8 godina prelazi iz migrene u tenzijsku glavobolju ili obrnuto, 30 % ispitanika više nema glavobolju, a 45 – 50 % i dalje ima istu vrstu glavobolje koju su predstavili na početku (51). Istraživanje koje je tijekom 40 godina pratilo djecu s migrenom, pokazalo je značajnu varijabilnost migrene, uključujući trajnu remisiju, recidive nakon dugogodišnjeg razdoblja bez glavobolje, kao i nastavak ili pogoršanje prvobitnih simptoma. Tijekom 50-ak godina, polovica je ispitanika još uvijek imala migrenu (52). Prediktor trajanja glavobolje je vrijeme od prvog napadaja do prvog javljanja liječniku što znači da što glavobolja duže traje to je veća vjerojatnost da se nastavi dalje kroz život sugerirajući da bi rana intervencija mogla poboljšati prognozu migrene i TTH u djece i adolescenata.

Skraćenice:

- ADHD – poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*)
- CGRP – peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin gene-related peptide*)

CM	– kronična migrena (engl. <i>Chronic migraine</i>)
CT	– kompjuterizirana tomografija (engl. <i>Computerized tomography</i>)
CTH	– kronična tenzijska glavobolja (engl. <i>Chronic tension – type headache</i>)
EEG	– elektroencefalografija
FHM	– obiteljska hemiplegična migrena (engl. <i>Familial hemiplegic migraine</i>)
HM	– hemiplegična migrena (engl. <i>Hemiplegic migraine</i>)
ICHD-3	– Međunarodna klasifikacija glavobolja, treće izdanje (engl. <i>The International Classification of Headache Disorders 3rd edition</i>)
MA	– migrena s aurom (engl. <i>Migraine with aura</i>)
MO	– migrena bez aure (engl. <i>Migraine without aura</i>)
MR	– magnetska rezonancija (engl. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
TCCD	– transkranijски kolor dopler (engl. <i>Transcranial color doppler</i>)
TTH	– tenzijska glavobolja (engl. <i>Tension – type headache</i>)
VAS	– vizualno-analoga skala

LITERATURA

- Philipp J, Zeiler M, Wöber C, Wagner G, Karwautz AFK, Steiner TJ, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria – a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain*. 2019;20:101.
- Onofri A, Olivieri L, Silva P, Bernassola M, Tozzi E. Correlation between primary headaches and learning disabilities in children and adolescents. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022;74:1–6.
- Law EF, Blume H, Palermo TM. Longitudinal Impact of Parent Factors in Adolescents With Migraine and Tension-Type Headache. *Headache*. 2020;60:1722–33.
- Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1088–97.
- Tarasco V, Grasso G, Versace A, Castagno E, Ricceri F, Urbino A, et al. Epidemiological and clinical features of migraine in the pediatric population of Northern Italy. *Cephalalgia*. 2016;36:510–7.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016;17:104.
- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30:1065–72.
- Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:98–104.
- Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, Wells-Gatnik W, Stanyer E, Ornello R, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24:8.
- Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J, Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol*. 2006;21:153–60.
- Abu-Arafeh I, Gelfand AA. The childhood migraine syndrome. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:449–58.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211.
- Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Association of age at onset of migraine with family history of migraine in children attending a pediatric headache clinic: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2015;35:722–7.
- Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia*. 2000;20:573–9.
- Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ*. 1994;309:765–9.
- Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J, Yonker M, Lewis D, et al. Use of the ICHD-II Criteria in the Diagnosis of Pediatric Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45:1288–97.
- Kelman L. The Premonitory Symptoms (Prodrome): A Tertiary Care Study of 893 Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004;44:865–72.
- Ahmed M, Boyd C, Vavilikolanu R, Rafique B. Visual symptoms and childhood migraine: Qualitative analysis of duration, location, spread, mobility, colour and pattern. *Cephalalgia*. 2018;38:2017–25.
- Balestri M, Papetti L, Maiorani D, Capuano A, Tarantino S, Battan B, et al. Features of aura in paediatric migraine diagnosed using the ICHD 3 beta criteria. *Cephalalgia*. 2018;38:1742–7.
- Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:341.
- Gelfand AA, Fullerton HJ, Jacobson A, Sidney S, Goadsby PJ, Kurth T, et al. Is migraine a risk factor for pediatric stroke? *Cephalalgia*. 2015;35:1252–60.
- GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators, Feigin VL, Vos T, Alahdab F, Amit AML, Bärnighausen TW, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990–2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 2021;78:165–76.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193–210.
- Baglioni V, Orecchio S, Esposito D, Faedda N, Natalucci G, Guidetti V. Tension-Type Headache in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 2023;13:825.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*. 2006;66:193–7.

26. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study. *Neurology*. 2007;68:591-6.
27. Ghosh A, Silva E, Burish MJ. Pediatric-onset trigeminal autonomic cephalalgias: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2021;41:1382-95.
28. Ekblom K, Ahlborg B, Schéle R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache*. 1978;18:9-19.
29. Conicella E, Raucci U, Vanacore N, Vigeveno F, Reale A, Pirozzi N, et al. The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache*. 2008;48:1005-11.
30. Barišić N, Prpić I, Lehman I, Grđan Petra RB. Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i liječenje glavobolja u djece. *Paediatrica Croatica*. 2012; 56:147-55.
31. Đuranović V. Mogućnosti transkranijskog obojenog doplera u djece. In 2011 [cited 2024 July 28]. Available from: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/580800>
32. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;59:490-8.
33. Kernick D, Stapley S, Campbell J, Hamilton W. What happens to new-onset headache in children that present to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records. *Cephalalgia*. 2009;29:1311-6.
34. Schobitz E, Qureshi F, Lewis D. Pediatric headaches in the emergency department. *Curr Pain Headache Rep*. 2006; 10:391-6.
35. Baglioni V, Bozza F, Beatrice A, Cameli N, Colacino Cinquante EM, Lentini G, et al. Non-Pharmacological Treatments in Paediatric Migraine. *J Clin Med*. 2024;13:1278.
36. Raucci U, Boni A, Evangelisti M, Della Vecchia N, Velardi M, Ursitti F, et al. Lifestyle Modifications to Help Prevent Headache at a Developmental Age. *Front Neurol*. 2020; 11:618375.
37. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1549-61.
38. Neut D, Fily A, Cuvellier JC, Vallée L. The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain*. 2012;13: 61-5.
39. Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol*. 2022;21:911-21.
40. Knestruck KE, Gibler RC, Reidy BL, Powers SW. Psychological Interventions for Pediatric Headache Disorders: A 2021 Update on Research Progress and Needs. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26:85-91.
41. Orr SL. Headache in Children and Adolescents. *Continuum (Minneapolis)*. 2024;30:438-72.
42. Patniyot I, Qubty W. Short-term Treatment of Migraine in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020;174: 789-90.
43. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997;48:103-7.
44. Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache*. 2000;40:561-7.
45. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2017;376:115-24.
46. Winner PK, Kabbouche M, Yonker M, Wangsadipura V, Lum A, Brin MF. A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine. *Headache*. 2020;60:564-75.
47. Orr SL. The Evidence for the Role of Nutraceuticals in the Management of Pediatric Migraine: a Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:37.
48. Seshia SS, Abu-Arafeh I, Hershey AD. Tension-type headache in children: the Cinderella of headache disorders! *Can J Neurol Sci*. 2009;36:687-95.
49. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2017;18:109.
50. Wang SJ, Fuh JL, Juang KD, Lu SR, Hsu LC, Chen WT, et al. Evolution of migraine diagnoses in adolescents: a 3-year annual survey. *Cephalalgia*. 2005;25:333-8.
51. Kienbacher C, Wöber C, Zesch HE, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz A, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia*. 2006;26:820-30.
52. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*. 1997;17:488-91; discussion 487.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. **Jadranka Sekelj**, dr. med.
 Klinika za dječje bolesti Zagreb
 Odjel za pedijatrijsku neurologiju,
 Klaićeva 16, 10000 Zagreb
 e-mail: jadrankasekelj@gmail.com

SUMMARY

Headaches in childhood

Jadranka Sekelj, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković,
Andrijana Pilon Far, Maja Fureš, Vlasta Đuranović

Primary headaches in children represent a significant public health problem due to high prevalence, estimated at around 60 %. The most common types include migraine and tension-type headache.

The diagnostic criteria for headaches in children are the same as those in adults and are based on the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), but the clinical presentation of primary headaches in children may differ from that of headaches in adults.

The diagnosis of primary headaches in children is based on a careful history and clinical examination, which is important to exclude secondary causes of headaches. Most primary headaches can be diagnosed without the need for neuroimaging.

A longer course of headache increases the risk of developing chronic headache and associated comorbidities, so it is important to establish a diagnosis as early as possible and implement preventive measures.

Acute therapy includes medications such as analgesics (paracetamol, ibuprofen) or triptans for migraine treatment, while prevention is based on lifestyle changes, cognitive-behavioral therapy, and drug intervention. An individualized approach is the key to successful treatment of primary headaches in children.

Keywords: MIGRAINE DISORDERS; TENSION-TYPE HEADACHE; CHILD

Pristup djetetu s dispnejom

Maja Bosanac, Iva Topalušić, Marta Navratil, Manuela Radić*

Dispneja je subjektivan osjećaj nelagode pri disanju čiji uzrok mogu biti različiti organski poremećaji, ali i psihološki čimbenici. Dispneja koja se javlja u tjelesnom naporu poseban je entitet i čest razlog upućivanja djece na preglede pulmologa. Česti uzroci dispneje u naporu su astma, disfunkcionalno disanje, nedovoljna tjelesna kondicija ili doseganje fizioloških limita te pretilost. Uzroci često koegzistiraju, trigeriraju jedni druge i imaju preklapajuće simptome, što otežava postavljanje jasne dijagnoze i odabir adekvatnog liječenja. Iako se najčešće povezuje s astmom, dispneja u naporu ne smije biti sinonim za naporom induciranu bronhoopstrukciju, odnosno astmu. Detaljna anamneza i klinički pregled preduvjet su za postavljanje ispravne dijagnoze i planiranje daljnjih dijagnostičkih postupaka. Ergospirometrija je visoko specifičan, najčešće proveden indirektni bronhoprovokacijski test kojim se razlikuje bronhoopstrukcija u naporu od drugih uzroka dispneje.

KLJUČNE RIJEČI: DISPNEJA; ASTMA IZAZVANA VJEŽBANJEM; TESTOVI RESPIRATORNE FUNKCIJE; TEST VJEŽBANJA

UVOD

Dispneja je termin koji se koristi za subjektivni osjećaj nelagode pri disanju, a sastoji se od kvalitativno različitih senzacija različitog intenziteta. Najčešće uključuje percepciju otežanog ili bolnog disanja. Ona je uobičajeni simptom velikog broja organskih poremećaja, ali psihološki čimbenici također mogu doprinijeti osjećaju dispneje. Termin "dispneja u naporu" ukazuje na dispneju koja se pojavljuje ili pogoršava isključivo tijekom tjelesnog napora. Dispneja je čest simptom kod predškolske i školske djece te adolescenata, te čest razlog upućivanja na daljnju dijagnostičku obradu. Procjena težine dispneje i objektivnosti djetetovih tegoba još uvijek predstavlja dijagnostički, a potom i terapijski izazov. U radu će se raspraviti patofiziologija i etiologija dispneje, s naglaskom na dispneju u naporu, te dijagnostički i terapijski pristup djetetu s kroničnim simptomima dispneje.

PATOFIZIOLOGIJA DISPNEJE

Dispneja je kompleksna psiho-fiziološka percepcija koja se pojavljuje u različitim kardiorespiratornim poremećajima. U dispneji bolesnik osjeća „glad za zrakom“, odnosno ima osjećaj neadekvatnog disanja, što dovodi do pojačanog disajnog rada, objektivnog kliničkog simptoma (1). Povećan disajni rad posljedica je povećanog opterećenja dišnog sustava, bilo da se radi o poremećaju respiratorne kontrole (poremećaj centralnog živčanog sustava), poremećaju ventilacijske pumpe, opstrukciji dišnog sustava ili poremećaju izmjene plinova (poremećaj alveolokapilarne membrane). Osjećaj dispneje zahtijeva netaknute aferentne i eferentne putove za potpunu percepciju disocijacije između pokušanog respiratornog napora i stvarno obavljenog rada (2).

Dispneja se potiče ili pojačava putem raznih receptora smještenih u grudnom košu, respirator-

*Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

nim mišićima, plućnom parenhimu, karotidama i moždanoj kori (3). Studije na odraslim bolesnicima pokazale su da je osjećaj dispneje intenzivniji kod anksioznih bolesnika te da se kod tih bolesnika dispneja može pojaviti i u odsutnosti kardiorespiratornih poremećaja. Ove opservacije ukazuju na važnost kognitivne spoznaje u ovom kompleksnom simptomu (4-7).

ETIOLOGIJA

U podlozi simptoma dispneje, kako u odraslih, tako i u pedijatrijskih bolesnika, postoji čitav spektar poremećaja različitih organskih sustava. U Tablici 1. navedeni su najčešći poremećaji koji mogu dovesti do dispneje. Iako se dispneja najčešće povezuje s astmom u pedijatrijskoj populaciji, u posljednje vrijeme sve veća pozornost posvećuje se disfunkcionalnom disanju, dispneji kao posljedici nedovoljne tjelesne kondicije ili dosezanja fizioloških limita u naporu, kao i dispneji koja je posljedica pretilosti u djece.

Astma je najčešća dijagnoza koja se povezuje s pojmom dispneje u djece, pogotovo kod dispneje izazvane naporom. Međutim, recentne studije ukazuju da veliki udio bolesnika s naporom induciranom dispnejom zapravo nema dijagnozu astme, ili da njihova astma nije odgovorna za dispneju u naporu (8,9).

Naporom inducirani bronhospazam (tranzitorno suženje dišnih putova tijekom i nakon tjelesnog napora) pojam je širi od pojma naporom inducirane astme. To je patofiziološki odgovor koji se može mjeriti testovima plućne funkcije. Mehanizam nastanka naporom induciranih bronhospazama uključuje dehidraciju dišnog puta uslijed pojačane ventilacije, što je osobito izraženo kada se tjelesna aktivnost provodi na hladnom, suhom zraku; stoga se isti može prevenirati vježbanjem u toplom i vlažnom prostoru. S druge strane, astma izazvana naporom je klinička dijagnoza u čijoj je podlozi bronhospazam uz simptome dispneje. Bolesnici obično imaju i druge simptome astme: kašalj, piskanje, pojačanu mukoznu sekreciju, nelagodnost u prsnom košu i noćno buđenje.

Restriktivni poremećaji ventilacije kao posljedica deformiteta prsnog koša, u prvom redu skolioze i *pectusa excavatum* najčešće ne uzrokuju simptome u mirovanju. Međutim tijekom tjelesnog na-

Tablica 1. Najčešći uzroci dispneje u djece

Respiratorni	Gornji dišni put: <ul style="list-style-type: none"> • laringelana masa • paradoksalna disfunkcija glasnica • povećana štitnjača • tumorska masa vrata • strano tijelo Donji dišni put: <ul style="list-style-type: none"> • astma • bronhiektazije • pleuralni izljev, pneumotoraks • intersticijska plućna bolest • tumorska masa Disfunkcionalno disanje
Prsni koš /abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • kifoskolioza • deformacija prsne kosti • dijafragmalna hernija • pretilost • intraabdominalni proces
Kardiološki	<ul style="list-style-type: none"> • kongenitalna srčana greška • aritmija • kardiomiopatija • plućna hipertenzija • perikarditis • plućna embolija
Neuromuskularni	<ul style="list-style-type: none"> • mijastenija gravis • neuromišićne bolesti
Metabolički	<ul style="list-style-type: none"> • metabolička acidoza • bolest štitnjače • bolesti nakupljanja • mitohondrijske bolesti
Psihogeni	<ul style="list-style-type: none"> • anksioznost
Ostali	<ul style="list-style-type: none"> • nedovoljna tjelesna kondicija • dosezanje fizioloških granica • anemija • gastroezofagealni refluks • ORL patologija

pora, kada se povećava intenzitet ventilacije, povećanjem udisajnih volumena i frekvencije disanja, u bolestima koje ograničavaju ekspanziju prsnog koša može doći do ograničenja tjelesne aktivnosti i pojave dispneje (8, 10).

Pretilost također dovodi do restriktivnog poremećaja ventilacije i može biti uzrok dispneje. Povećano restriktivno opterećenje prsnog koša i abdomena dovodi do smanjenih udisajnih volumena i time do smanjenog disajnog rada tijekom napora, što se često pogrešno dijagnosticira kao astma inducirana naporom (11).

Kardiološke bolesti koje uzrokuju značajnu dispneju, posebno dispneju tijekom napora, su one koje smanjuju minutni volumen srca. U pedijatrijskoj populaciji to su kongenitalne srčane greške, pogotovo one s cijanozom, te kardiomiopatije. Većina ovih bolesnika već ima postavljenu kardiološku dijagnozu, pa je njihova dispneja u naporu

očekivana i obično ne zahtijeva dodatnu obradu. Posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji nemaju od ranije poznatu kardiološku bolest, a kod kojih se uz dispneju tijekom napora pojavljuju simptomi poput palpitacija, pritiska i bolova u prsnom košu, omaglice, presinkope ili sinkope. Kod tih bolesnika potrebno je isključiti poremećaj srčanog ritma kao uzrok dispneje (8, 12).

Dosezanje normalnog fiziološkog ograničenja najčešći je uzrok pojave dispneje tijekom napora. Tijekom tjelesne aktivnosti adekvatna količina kisika i nutrijenata treba biti transportirana u lokomotorni sustav, dok se pri tome ugljični dioksid, kao metabolički produkt, treba odstraniti iz krvi. U trenutku kada se dosegne maksimalni srčani minutni volumen (srčani udarni volumen + srčana frekvencija) i maksimalni disajni rad (udisajni volumen + respiratorna frekvencija), aerobni metabolizam prelazi na anaerobni metabolizam, proizvodi se mliječna kiselina te dolazi do metaboličke acidoze i posljedično kompenzatorne respiratorne alkaloze. U tom trenutku osoba osjeti “glad za zrakom”, odnosno simptome dispneje, što je opravdano jer je dosegnula svoj maksimalni disajni kapacitet. Ovo se događa kod djece s optimalnom, suboptimalnom i izvrsnom tjelesnom kondicijom. U tom trenutku spirometrijske vrijednosti su uredne i nema znakova opstrukcije. Naravno, kod djece s vrlo slabom tjelesnom kondicijom simptomi dispneje pojavljuju se i pri minimalnom tjelesnom opterećenju, što dovodi do zabrinutosti i nelagode same djece, njihovih roditelja, učitelja i trenera (8, 10, 13–15).

Disfunkcionalno disanje je termin kojim se opisuju promjene u obrascu disanja koje se najčešće pojavljuju kod dispneje. Pod pojmom disfunkcionalnog disanja nalazi se nekoliko različitih poremećaja. S jedne strane, radi se o poremećaju obrasca disanja bez ili uz minimalne organske promjene na plućima: pretežno gornje prsno disanje, paradoksalno abdominalno disanje, učestali uzdasi, brzo i plitko disanje (16, 17). Kod istog bolesnika najčešće postoji više različitih poremećaja koji se preklapaju. Najčešći ovakav poremećaj je hiperventilacijski sindrom. S druge strane, riječ je o poremećaju funkcije gornjeg dišnog puta, tzv. inducibilnoj laringealnoj opstrukciji (ILO) ili naporom induciranoj laringealnoj opstrukciji, koje se dijele na disfunkciju glasnica (VCD, engl. *vocal cord*

dysfunction) i supraglotičnu opstrukciju. Disfunkcija glasnica nastaje kada se u inspiratornoj fazi disajnog ciklusa glasnice paradoksalno gibaju, tj. u inspiriju umjesto abdukcije dolazi do adukcije glasnica, što zaustavlja protok zraka kroz traheju. Ovisno o jačini poremećaja, bolesnici s disfunkcijom glasnica najčešće imaju izražen stridor uz dispneju. Teži poremećaj javlja se kada adukcija glasnica traje u obje faze disajnog ciklusa, u inspiriju i ekspiriju. Supraglotična opstrukcija ili naporom inducirana laringomalacija je termin kojim se opisuje kolaps supraglotičnih struktura, najčešće aritenoida ili epiglotisa, tijekom inspirija. Laringomalacija je čest poremećaj u dojenčadi i najčešći uzrok stridora u dojenačkoj dobi. Neka dojenčad s kongenitalnom laringomalacijom kasnije, u adolescenciji, mogu razviti naporom induciranu laringomalaciju (18). Naporom inducirana laringomalacija ima iste kliničke simptome i spirometrijski nalaz kao naporom inducirana disfunkcija glasnica, no ipak je rjeđi poremećaj (8). Disfunkcionalno disanje češće se javlja u starije djece i adolescenata, a njegova etiologija nije potpuno razjašnjena. Pretpostavlja se da su određena stanja, kao što su astma, gastroezofagealni refluks i nazalna opstrukcija, pomoćni čimbenici odnosno pojačivači disfunkcionalnog disanja. Različiti poremećaji iz spektra disfunkcionalnog disanja najčešće koegzistiraju i preklapaju se, a mogu se pojavljivati samostalno ili uz neki od gore navedenih organskih poremećaja. S druge strane, postoje okidači ili podražaji koji pokreću epizode disfunkcionalnog disanja. Najčešći okidači kod adolescenata i mladih ljudi su tjelesni napor, emocionalni stres i anksioznost. Drugi, rjeđi okidači uključuju udisanje iritativnih mirisa (16, 17).

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

U dijagnostičkom pristupu djetetu s dispnejom izuzetno je važno prikupiti točne anamnestičke podatke prije nego što se odlučimo na daljnje dijagnostičke postupke. Budući da je dispneja subjektivan osjećaj, prvo je potrebno utvrditi o kakvom se simptomu zapravo radi te koliko je on intenzivan i klinički značajan. Što je dijete mlađe, dijagnostički zadatak je složeniji. Kod starije djece i adolescenata najčešće se radi o subjektivnom osjećaju koji dijete samo opisuje, bez jasnih objektivnih znakova koje bi uočile osobe u pratnji. Naj-

Tablica 2. Najčešći opisi koje djeca navode kada se žale na dispneju

Ubrzano dišem
Ostajem bez zraka
Moje disanje zahtijeva napor
Ne mogu doći do dovoljno zraka
Osjećam stezanje u prsnom košu
Imam osjećaj da se gušim
Ne mogu dovoljno duboko udahnuti
Osjećam nelagodu u prsnom košu pri udahu
Ne mogu dovoljno duboko izdahnuti

češći opisi koje djeca navode kada se žale na dispneju prikazani su u Tablici 2.

Procjena intenziteta dispneje u djece predstavlja dodatni dijagnostički izazov. Trenutačno postoji nekoliko validiranih bodovnih sustava za procjenu intenziteta dispneje kod djece s astmom, kao što su *Asthma Score (AS)*, *Asthma Severity Score (ASS)*, *Clinical Asthma Evaluation Score 2 (CAES-2)* i *Pediatric Respiratory Assessment Measure (PRAM)*. Međutim, njihova klinička primjena još uvijek nije dovoljno pouzdana (19).

Tablica 3. Prikupljanje detaljnih anamnestičkih podataka

Koliko dugo, koliko učestalo	• dani, tjedni, mjeseci/svakodnevno, povremeno
Kada	• u mirovanju • tijekom tjelesnog napora (profesionalni ili amaterski sport)
Postoje li objektivni simptomi	• kašalj • hroptanje • stridor • vrtoglavica/sinkopa • utrnulost ekstremiteta
Kako nastaju simptomi	• naglo, postepeno • prije ili poslije tjelesne aktivnosti
Predisponirajući čimbenici	• sezonska pojavnost tegoba • u zatvorenom prostoru/u prirodi
Obiteljska anamneza	• alergije, astma • srčane bolesti
Psihosocijalni čimbenici	• akademski uspjeh • anksioznost • obiteljska situacija

Nakon uvida u simptome koje dijete opisuje, važno je prikupiti detaljne anamnestičke podatke (Tablica 3.) koji nas mogu usmjeriti prema uzroku dispneje. Također je bitno upitati osobe u pratnji o eventualnim objektivnim znakovima koji se pojavljuju dok dijete navodi simptome (kašalj, hropta-

nje, cijanoza, disanje uz napor, ubrzano disanje, gubitak svijesti).

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka slijedi detaljan fizikalni pregled, koji je najčešće uredan, osim u slučaju akutne atake dispneje, kada se mogu uočiti patološki zvučni fenomeni disanja (polifoni zvižduci, stridor) ili drugi klinički znakovi.

Osnovne dijagnostičke pretrage koje treba napraviti svakom djetetu s dispnejom su: sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika, oksimetrija, analiza plinova u krvi, radiogram prsnog koša, elektrokardiogram (EKG) te spirometrija. Procjena plućne funkcije neophodna je u dijagnostici dispneje. Za restriktivne poremećaje tipično je smanjenje volumena, dok se opstruktivne bolesti prezentiraju poremećajem protoka. Također, poremećaj protoka u inspiratornoj fazi disajnog ciklusa ukazuje na ekstratorakalnu opstrukciju (opstrukciju velikih dišnih putova), a poremećaj protoka u ekspiratornoj fazi disajnog ciklusa na torakalnu opstrukciju (opstrukciju malih dišnih putova). Nakon spirometrije najčešće slijedi bronhodilatacijski test (u našim uvjetima najčešće korišten bronhodilatator je salbutamol), jednostavna i brza pretraga koja će dati odgovor radi li se o reverzibilnoj bronhoopstrukciji i mogućoj astmi.

Kod bolesnika koji imaju dispneju u naporu, bez poznate plućne ili kardiološke bolesti, nužno je učiniti bronhoprovokacijski test. Najčešće korišteni indirektni bronhoprovokacijski test je ergospirometrija na pokretnoj traci. Ergospirometrija je jednostavan, neinvazivan dijagnostički test kojim se procjenjuje odgovor respiratornog, kardiovaskularnog, metaboličkog i neuromišićnog sustava na tjelesni napor te kojim se mogu otkriti razni uzroci dispneje u naporu. Spirometrijom prije testa, nakon testa i nakon primjene bronhodilatatora detektira se eventualna naporom uzrokovana bronhoopstrukcija, a ako analiza spirometrijskih krivulja upućuje na poremećaj inspiratornog protoka zraka, promptnom vizualizacijom gornjeg dišnog puta putem fleksibilne laringoskopije može se dijagnosticirati naporom inducirana disfunkcija glasnica, ili rjeđe, naporom inducirana laringomalacija. Tijekom pretrage također se prate metabolički, kardiološki i respiratorni parametri. Kontinuiranim mjerenjem srčane akcije mogu se dijagnosticirati poremećaji srča-

nog ritma, dok se mjerenjem maksimalne potrošnje kisika može utvrditi stupanj kardiovaskularne kondicije. Analizom kapilarne krvi, mjerenjem pH i parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida ($p\text{CO}_2$) možemo otkriti hiperventilaciju uzrokovanu naporom (visok pH uz nizak $p\text{CO}_2$) ili, češće, metaboličku laktacidozu (nizak pH i nizak $p\text{CO}_2$). Nizak $p\text{CO}_2$ upućuje da je uloženi maksimalni disajni napor kako bi se korigirala metabolička acidoza nastala produkcijom laktata u mišićima pri maksimalnom tjelesnom naporu (8).

U dijagnostici poremećaja iz spektra disfunkcionalnog disanja, osim obične vizualne procjene, možemo se koristiti i sofisticiranim tehnikama kao što je svjetlosna pletizmografija. Važno je da analizu rade dobro educirani fizioterapeuti upoznati sa specifičnim obrascima disanja djece, koji se mijenjaju s dobi (32).

Za adultne bolesnike postoje specijalno kreirani upitnici koji se koriste u dijagnostici disfunkcionalnog disanja, kao i u procjeni terapijskih postupaka. Najpoznatiji takav protokol je Nijmegenov protokol, no on nije koristan u procjeni kod djece (21).

U slučaju kliničke sumnje na određeni organski poremećaj provode se specifične pretrage, npr. ehokardiografija, 24-satna pH-metrija jednjaka s impedancijom.

Ako gore navedenim dijagnostičkim postupcima nismo razriješili uzrok dispneje, a dijete ima hipoksemiju i/ili je dispnoično u mirovanju, potrebne su promptne, daljnje i invazivnije dijagnostičke procedure.

TERAPIJSKI PRISTUP

U terapijskom pristupu djeteta s dispnejom, bilo u mirovanju ili naporu, važno je procijeniti koliko su tegobe intenzivne i učestale te koliko utječu na djetetove dnevne aktivnosti i kvalitetu života.

Kod dispneje u naporu, bez obzira na uzrok, prvo se primjenjuju nefarmakološke mjere. To uključuje podizanje djetetove tjelesne kondicije, poticanje na redovitu blagu do umjerenu tjelesnu aktivnost te redukciju tjelesne mase kod pretile djece. Rezultati recentnih preglednih kliničkih studija ukazuju da redovita tjelovježba poboljšava plućnu funkciju, smanjuje kroničnu upalu u dišnom putu i

smanjuje pojavnost bronhoopstrukcije u naporu, osobito u bolesnika s astmom (22–25). Vježbanje u toplom, ovlaženom prostoru smanjuje pojavnost bronhoopstrukcije, a profesionalnim se sportašima preporučuje zaštita gornjeg dišnog puta (maska, šal ili marama preko usta i nosa) tijekom vježbanja u ekstremnim vremenskim uvjetima (26, 27). Izbjegavanje tjelovježbe uz provocirajuće čimbenike, kao što su pelud, zagađenje zraka ili klor u bazenu, ovisno o uzroku dispneje, također pridonosi smanjenju tegoba (24, 26). Drugi nefarmakološki terapijski pristup usmjeren je na percepciju tegoba te uključuje vježbe kontroliranog disanja i tehnike opuštanja (26).

Specifični nefarmakološki pristup koristi se i u liječenju disfunkcionalnog disanja. Liječenje uglavnom provode respiratorni fizioterapeuti i govorni terapeuti različitim tehnikama kontrole disanja i glasa. Prvi korak u uspješnom liječenju je edukacija djece, roditelja i ostalih pratitelja o prirodi bolesti i načinima kontrole simptoma. Također je važno da kod djece kod koje postoji preklapanje različitih poremećaja, npr. astme i povremene hiperventilacije, terapeuti nauče dijete kako prepoznati o kojem se poremećaju radi kako bi moglo provesti odgovarajuću terapiju (28, 29).

Prvi farmakološki izbor u liječenju bronhoopstrukcije u naporu je povremena upotreba brzodjelujućih beta-agonista 15–20 minuta prije planiranog tjelesnog napora. U težim slučajevima i kod česte upotrebe istih može se uvesti terapija inhibitorom leukotriena i/ili inhalacijskim kortikosteroidom. U djece s astmom terapija se provodi prema aktualnim preporukama za liječenje astme, najčešće prema GINA smjernicama. Inhalacijska primjena ipratropij bromida pokazala se učinkovitom u prevenciji disfunkcije glasnica u naporu, dok se naporom izazvana laringomalacija najčešće liječi kirurškim zahvatom (30, 31).

Vrlo je važno napomenuti ulogu psihološke potpore i ranog uključivanja psihologa odnosno psihoterapeuta u liječenje djece s dispnejom kada uviđamo da su tegobe koje dijete navodi djelomično ili u potpunosti potaknute emocionalnim faktorima.

Uz adekvatnu, personaliziranu terapiju te edukaciju bolesnika, dispneja u naporu ima dobru prognozu.

ZAKLJUČAK

Dispneja je kompleksan psihofiziološki osjećaj čiji uzroci mogu biti anatomski, fiziološki ili psihološki. Funkcionalni poremećaji disanja čest su uzrok dispneje te zahtijevaju kliničko prepoznavanje kako bi se bolesnici adekvatno liječili i izbjeglo nepotrebno farmakološko liječenje. Naporom izazvana dispneja najčešće se poistovjećuje s astmom u naporu, no dijagnoza astme ne bi se trebala postaviti bez jasnih kliničkih znakova astme uz pozitivan terapijski odgovor na primjenu bronhodilatatora. Ergospirometrija je nužna dijagnostička procedura u naporom induciranoj dispneji kako bi se razriješla etiologija simptoma te razlikovala naporom inducirana bronhoopstrukcija od neadekvatne tjelesne kondicije ili funkcionalnog poremećaja disanja. Nefarmakološke mjere, u prvom redu poticanje na redovitu tjelesnu aktivnost djece i redukcija prekomjerne tjelesne težine, značajno doprinose smanjenju simptoma dispneje u naporu. Uvođenje medikamentozne terapije mora biti racionalno i opravdano. S obzirom na mnogobrojne potencijalne uzroke, postoji opravdana potreba za jasnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima u pristupu djeci s dispnejom u naporu kako bi se racionalizirao dijagnostički postupak i što prije započelo s adekvatnom terapijom.

LITERATURA

- Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:33–48, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.015.
- Demediuk BH, Manning H, Lilly J, Fencel V, Weinberger SE, Weiss JW, et al. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1222–5. doi: 10.1164/ajrccm/146.5_Pt_1.1222.
- The enigma of breathlessness. *Lancet* 1986;1:891–2. PMID: 2870359.
- Zealley AK, Aitken RC. Breathlessness and anxiety. *Br Med J* 1970;2:363. doi: 10.1136/bmj.2.5705.363.
- Rietveld S, Everaerd W, van Beest I. Excessive breathlessness through emotional imagery in asthma. *Behav Res Ther* 2000;38:1005–14. doi: 10.1016/S0005-7967(99)00134-5.
- Rietveld S, Prins PJ. The relationship between negative emotions and acute subjective and objective symptoms of childhood asthma. *Psychol Med* 1998;28:407–15. doi: 10.1017/S0033291797006387.
- Janson C, Björnsson E, Hetta J, Boman G. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:930–4. doi: 10.1164/ajrccm.149.4.8143058.
- Bhatia R, Abu-Hasan M, Weinberger M. Exercise-Induced Dyspnea in Children and Adolescents: Differential Diagnosis. *Pediatr Ann* 2019;48:e121–e127. doi: 10.3928/19382359-20190219-02.
- Björnsdóttir US, Gudmundsson K, Hjartarson H, Bröndbo K, Magnússon B, Juliusson S. Exercise-induced laryngomalacia: an imitator of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:387–91. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62552-5.
- Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:366–71. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60989-1.
- Fitzgerald DA. The weighty issue of obesity in pediatric respiratory medicine. *Pediatr Resp Rev* 2017;24:4–7. doi: 10.1016/j.prrv.2017.06.008.
- Gewitz M. Cardiopulmonary stress testing in children and adults with congenital heart disease. *Cardiol Rev* 2014; 22:275–8. doi: 10.1097/CRD.000000000000039.
- Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N.Engl J Med.* 2000;343:632–41. doi: 10.1056/NEJM200008313430907.
- Fink G, Kaye C, Blau H, Spitzer SA. Assessment of exercise capacity in asthmatic children with various degrees of activity. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15:41–3. doi: 10.1002/ppul.1950150107.
- Hengeveld VS, van der Kamp MR, Thio BJ, Brannan JD. The need for testing—the exercise challenge test to disentangle causes of childhood exertional dyspnea. *Front Pediatr* 2021;9:773794. doi:10.3389/fped.2021.773794.
- Barker N, Thevasagayam R, Ugonna K, Kirkby J. Pediatric dysfunctional breathing: Proposed components, mechanisms, diagnosis and management. *Front Pediatr* 2020; 8:379. doi: 10.3389/fped.2020.00379.
- Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev* 2016;25:287–94. doi: 10.1183/16000617.0088-2015.
- Hilland M, Røksund OD, Sandvik L, Haaland Ø, Aarstad HJ, Halvorsen T, et al. Congenital laryngomalacia is related to exercise-induced laryngeal obstruction in adolescence. *Arch Dis Child* 2016;101:443–8. doi: 10.1136/archdischild-2015-308450.
- Eggink H, Brand P, Reimink R, Bekhof J. Clinical Scores for Dyspnoea Severity in Children: A Prospective Validation Study. *PLoS One* 2016;11:e0157724. doi: 10.1371/journal.pone.0157724.
- Weinberger M, Abu-Hasan M. Is Exercise-Induced Bronchoconstriction Exercise-Induced Asthma? *Respir Care* 2016;61:713. doi: 10.4187/respcare.04767.

21. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res* 2015;1:00001-2015. doi: 10.1183/23120541.00001-2015.
22. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST.
23. Bonini M, Silvers W. Exercise-induced bronchoconstriction: background, prevalence and sport considerations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:205-214. doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.007.
24. Yayasungho H, Kopsaftis Z, Carsnon K. Asthma bronchiale and exercise-induced bronchoconstriction. *Respiration* 2015;89:505-12. doi: 10.1159/000433559.
25. Arce SC, Benitez-Perez RE. Breathing easy during training. Strategies for managing exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2025;45:101-111. doi: 10.1016/j.jiac.2024.09.005.
26. Dickinson J, Amirav I, Hostrup M. Nonpharmacologic strategies to manage exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:245-258. doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.012.
27. Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006;129:1188-93. doi: 10.1378/chest.129.5.1188.
28. Howell J. Behavioural breathlessness. *Thorax* 1990;45:287-92. doi: 10.1136/thx.45.4.287.
29. Barker NJ, Elphick H, Everard ML. The impact of a dedicated physiotherapist clinic for children with dysfunctional breathing. *Eur Respir J Open Res* 2016;2:00103-2015. doi: 10.1183/23120541.00103-2015
30. Godfray S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87:331-44. doi: 10.1016/0954-6111(93)90046-3.
31. Siewers K, Backer V, Walsted ES. A systematic review of surgical treatment for supraglottic exercise-induced laryngeal obstruction. *Laryngosc Investig Otolarygol.* 2019;4:227-33. doi: 10.1002/lio2.257.
32. Lauhkonen E, Cooper BG, Iles R. Mini review shows that structured light plethysmography provides a non-contact method for evaluating breathing patterns in children. 2019;108:1398-1405. doi: 10.1111/apa.14769.

Adresa za dopisivanje:

Maja Bosanac, dr. med., subspecijalist pedijatrijske pulmologije
 Klinika za dječje bolesti Zagreb
 Klaićeva 16, 10000 Zagreb
 e-mail: majabosanac.bj@gmail.com

SUMMARY

Approach to a child with dyspnea

Maja Bosanac, Iva Topalušić, Marta Navratil, Manuela Radić

Dyspnea is a subjective sensation of breathing difficulty, which can result from various organic disorders as well as psychological factors. Dyspnea occurring during physical exertion represents a distinct entity and is a common reason for referring children to a pulmonologist. Common causes of exertional dyspnea include asthma, dysfunctional breathing, physical deconditioning, and obesity. These causes often coexist, trigger one another, and present with overlapping symptoms, which complicates establishing a clear diagnosis and selecting appropriate treatment. Although most frequently associated with asthma, exertional dyspnea should not be considered synonymous with exercise-induced bronchoconstriction. A detailed medical history and clinical examination are essential for establishing an accurate diagnosis and planning further diagnostic procedures. The exercise challenge test is a highly specific and most commonly performed indirect bronchoprovocation test that differentiates exercise-induced bronchoconstriction from other causes of dyspnea.

KEYWORDS: DYPNEA; ASTHMA, EXERCISE-INDUCED; RESPIRATORY FUNCTION TESTS; EXERCISE TEST

Deset koraka u prevenciji i liječenju alergijskih reakcija na hranu i anafilaksije

Iva Topalušić¹, Ozana Hofmann Jaeger², Maja Bosanac¹, Ivan Pavić¹

Ozbiljnim alergijskim reakcijama nazivamo reakcije posredovane IgE protutijelima, kod kojih se simptomi javljaju unutar nekoliko minuta ili sati od kontakta s alergenom, a najčešći im je uzrok preosjetljivost na hranu. Anafilaksija je ozbiljna alergijska reakcija koja može brzo napredovati i uzrokovati smrt. Adrenalin primijenjen intramuskularno prva je linija liječenja bolesnika s anafilaktičkom reakcijom, a svi bolesnici koji su imali anafilaktičku reakciju moraju imati prepisan autoinjektor adrenalina. Autoinjektor adrenalina od strane roditelja, starijeg djeteta, educiranog odgajatelja ili učitelja potrebno je primijeniti kod svih bolesnika koji imaju anafilaktičku reakciju, ako je riječ i o blažim simptomima. O tome je potrebno provoditi redovitu edukaciju. Djeca oboljela od teške nutritivne alergije i njihove obitelji suočavaju se s kontinuiranim rizicima u svakodnevnom životu, što dovodi do velikih psihosocijalnih i ekonomskih opterećenja, koji iziskuju suradnju djece, roditelja, odgojno-obrazovnih ustanova, udruga bolesnika te liječnika koji rade u primarnoj i subspecijalističkoj zdravstvenoj skrbi.

Ključne riječi: PREOSJETLJIVOST NA HRANU; ANAFILAKSA; ADRENALIN; PRUŽANJE ZDRAVSTVENE SKRBI; RODITELJI

UVOD

Alergijske reakcije karakterizirane su pretjeranim i neadekvatnim odgovorom imunološkog sustava na različite tvari iz okoline. Njihov intenzitet može varirati od vrlo blagih simptoma, pa sve do ozbiljnih reakcija. Ozbiljnim alergijskim reakcijama nazivamo reakcije posredovane imunoglobulinima E (IgE), kod kojih se simptomi javljaju unutar nekoliko minuta ili sati od kontakta s alergenom (1). Simptomi mogu uključiti jedan ili više organskih sustava, pa se tako mogu javiti svrbež kože, osip, otežano disanje, piskanje u prsima, oticanje kože, sluznica i mekih tkiva s poteškoćama gutanja i disanja, abdominalnim bolovima, proljevom, povra-

ćanjem, smetenošću ili padom tlaka te smrtnim ishodom (2). Ozbiljne alergijske reakcije osobito su česte u djece mlađe od pet godina, a najčešći im je uzrok preosjetljivost na hranu, dok su rjeđi uzroci alergija na otrov opnokrilaca i lijekove (3). Svakodnevno se u svijetu javi i do 5 milijuna alergijskih reakcija, a uzimajući u obzir da 25-50 % bolesnika doživi više od jedne takve epizode tijekom života, ovaj je problem važno javnozdravstveno pitanje (4, 5). S ciljem smanjenja rizika teških alergijskih reakcija među oboljelom djecom, nužna je suradnja djece, roditelja, odgojno-obrazovnih ustanova, udruga bolesnika te liječnika koji rade u primarnoj i subspecijalističkoj zdravstvenoj skrbi.

¹Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

²Lječilište Veli Lošinj, Podjavori 27, Veli Lošinj

Tablica 1. Simptomi i znakovi anafilaksije. (Prilagođeno prema Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report- A GA²LEN Project (2)).

Organski sustav	Simptomi	Znakovi
Koža Sluznice	Svrbež, nelagoda Oticanje usnica, svrbež usana i ždrijela, stezanje u ždrijelu, nelagoda	Urtikarija, eritem Oticanje lica, injekcija konjunktiva, kongestija nosa, rinoreja, oticanje usana, uvule, mekog tkiva ždrijela
Dišni sustav	Pritisak u prsima, dispneja, oticanje grla	Kašalj, bronhospazam, stridor, ubrzana frekvencija disanja, smanjena zasićenost krvi kisikom, cijanoza, bljedilo
Kardiovaskularni sustav	Slabost, bol u prsištu, nestabilnost, palpitacije, slabiji vid i sluh	Slabo punjeni puls, produljeno kapilaro punjenje, sinkopa i kolaps, cijanoza, bljedilo, inkontinencija, aritmija, bradikardija, hipotenzija, kardijalni arest
Probavni sustav	Mučnina, disfagija, bolovi u trbuhu	Povraćanje, proljev, bolovi

NOVA DEFINICIJA ANAFILAKSIJE

Anafilaksija je ozbiljna alergijska reakcija koja može brzo napredovati i uzrokovati smrt. Ovu novu definiciju anafilaksije razvila je 2024. godine skupina stručnjaka u sklopu projekta Globalne mreže izvrsnosti u alergiji i astmi (GA²LEN), u svrhu unaprjeđenja liječenja i bolje edukacije zdravstvenih djelatnika (2). U odnosu na ranije definicije, nova je definicija mnogo jednostavnija, a prihvaćena je u suradnji s udrugama bolesnika, čiji je cilj dodatno naglasiti moguću životnu ugrozu oboljelih, posebno za liječnike koji nisu alergolozi i laike. Anafilaktičke reakcije najčešće su posredovane IgE protutijelima, no u podlozi anafilaksije mogu biti i drugi mehanizmi (2). Takav su primjer neke od alergijskih reakcija na lijekove i pojedini oblici anafilaksije posredovane naporom (2).

Simptomi anafilaksije mogu uključiti kožu i sluznice (crvenilo, urtikarija, angioedem), dišni sustav (opstrukcija gornjeg dišnog puta, kašalj, bronhospazam), kardiovaskularni sustav (sinkopa, hipotenzija, šok) i probavni sustav (bolovi u trbuhu, proljev, povraćanje) (tablica 1).

Važno je naglasiti kako simptomi anafilaksije mogu započeti kao blagi, a kasnije napredovati prema težoj kliničkoj slici. Pojedini bolesnici mogu doživjeti bifazičnu anafilaktičku reakciju nakon što su se primarni simptomi već smirili (2). Dojenčad se može prezentirati manje specifičnim simptomima kao što je neutješni plač, cijanoza, neobično mirno ponašanje, izvijanje ili tahikardija (2). Anafilaktička reakcija jest alergijska reakcija koja najčešće zahvaća više organskih sustava. Prema novim preporukama, iznimka je pojava izoliranih respiratornih simptoma nakon izloženosti ne-inhalacijskim alergenima (2).

Kako ne postoji "zlatni standard" za dijagnozu anafilaksije, na temelju simptoma govorimo o vjerojatnosti da bolesnik ima anafilaktičku reakciju (slika 1) (2). Klinički kriteriji podijeljeni su u tri kategorije prema tome je li poznato da je prije sumnjive reakcije bolesnik bio izložen alergenu: 1. izloženost alergenu nije poznata, 2. bolesnik je bio izložen vjerojatnom ili poznatom alergenu i 3. bolesnik je bio izložen poznatom alergenu. Kada izloženost alergenu nije poznata, riječ je scenariju u kojem bolesnik ili okolina ne mogu razlučiti je li prije pojave simptoma bilo izloženosti alergenu i o kojem je alergenu riječ. Kod izloženosti poznatom alergenu, nije nužno da je riječ o dijagnostičkim postupcima dokazanoj preosjetljivosti, već je anamneza iznimno jasna ili svjedočimo događaju (npr. anafilaksija pri primjeni intravenske terapije ili ubodu insekta). U prvom scenariju bolesnik obavezno mora imati zahvaćenu kožu ili sluznice uz zahvaćenost dišnog ili kardiovaskularnog sustava, jer je bez poznate izloženosti alergenu vjerojatnost da bolesnik ima anafilaktičku reakciju značajno manja, tada treba razmišljati o drugim bolestima koje diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir. Scenarij u kojem je bolesnik bio izložen poznatom alergenu, jedini je scenarij u kojem kriterij za postavljanje dijagnoze anafilaksije ne podrazumijeva nužno multisistemska zahvaćenost, već su dovoljni kardiovaskularni simptomi (hipotenzija) ili simptomi dišnog sustava (no samo u slučaju izloženosti ne-inhalacijskim alergenima). Naime, iako bolesnik nakon izloženosti inhalacijskim alergenima može doživjeti anafilaktičku reakciju, za dijagnozu anafilaksije u tom je slučaju potrebna zahvaćenost barem dva organska sustava (2).

Slika 1 predstavlja Postupnik za dijagnozu i liječenje anafilaksije koji je prilagođen na temelju GA²LEN međunarodnog konsenzusa stručnjaka



Slika 1. Postupnik za prepoznavanje i liječenje anafilaktičke reakcije. Prilagođeno prema Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report- A GA²LEN Project (2).

kao jednostavan alat za klinički rad i edukaciju zdravstvenih djelatnika (2).

KAKO PREVENIRATI I USPJEŠNO LIJEČITI TEŠKE ALERGIJSKE REAKCIJE NA HRANU I ANAFILAKSIJU

Alergije na hranu javljaju se u 2-4 % djece i odraslih (6). Dio bolesnika boluje od teške nutritivne alergije, koja podrazumijeva visoki rizik razvoja životno-ugrožavajućih reakcija i/ili značajno smanjenu kvalitetu života (7). Djeca oboljela od teške nutritivne alergije i njihove obitelji suočavaju se s kontinuiranim rizicima u svakodnevnom životu, što dovodi do velikih psihosocijalnih i ekonomskih opterećenja. Europsko udruženje udruga bolesnika oboljelih od alergijskih bolesti i GA²LEN donijeli su nedavno praktične prioritete za prevenciju i liječenje ozbiljnih alergijskih reakcija i anafilaksije (1). Te korake možemo podijeliti na one koje se odnose na bolesnike, njihove obitelji i društvo, zdravstvene radnike, zdravstveni sustav u cjelini te prehrambenu industriju (1).

1. Ciljevi usmjereni na bolesnike i širu javnost

1. Podizanje svijesti o nutritivnim alergijama. Ciljane skupine su obitelji i djeca oboljela od nutri-

tivne alergije, posebice školska djeca, adolescenti i mladi, kao i odgajatelji, školsko osoblje, te osoblje zaposleno u uslužnom sektoru. Edukacija podrazumijeva javno-zdravstvene kampanje u suradnji s udrugama bolesnika, nove tehnologije i različita predavanja (1).

2. Plan za samopomoć i primjena autoinjektora adrenalina. Svi bolesnici oboljeli od teške nutritivne alergije moraju imati jasan plan liječenja i samopomoći. Ovaj element liječenja osobito je vezan uz primjenu autoinjektora adrenalina, kojeg je indicirano prepisati u bolesnika koji su imali anafilaktičku reakciju ili su pod visokim rizikom anafilaktičke reakcije (8, 9). Visokorizičnim bolesnicima podrazumijevamo bolesnike s prethodnim alergijskim reakcijama na alergene u tragovima ili slabije kontroliranom astmom (8). Naime, 95 % bolesnika s alergijom na kikiriki i/ili lješnjak ima astmu ili alergijski rinitis (10). Poznato je da su bolesnici s astmom, a posebice slabije kontroliranom astmom, pod povećanim rizikom razvoja teške alergijske reakcije (teškog bronhospazma) pri slučajnom kontaktu s alergenom (11).

Udruge bolesnika redovito izvještavaju kako glavno pitanje s kojim se suočavaju bolesnici, njihove obitelji i šira zajednica nije ima li bolesnik anafilaksiju, već je li potrebno u određenoj

situaciji primijeniti autoinjektor adrenalina (1). Ovaj problem često rezultira izbjegavanjem upotrebe autoinjektora adrenalina od strane roditelja i/ili bolesnika. U istraživanju 245 adolescenata s anafilaksijom, adrenalin je primijenjen u samo 17 % bolesnika, i to u 50 % bolesnika s poremećajem svijesti, 23 % bolesnika s poteškoćama disanja i 15 % bolesnika s bronhospazmom (12). Pitanje primjene adrenalina nije rezervirano samo za laike, već se njegova primjena često izbjegava i u bolnicama, posebno zbog toga što početni simptomi mogu biti blagi. Međutim, nemogućnost prognoziranja daljnjeg tijeka alergijske reakcije u trenutku kada ona nastupi, najveći je problem u alergološkoj praksi, što zahtijeva osobiti oprez (8).

Autoinjektor adrenalina od strane roditelja, starijeg djeteta, educiranog odgajatelja ili učitelja potrebno je primijeniti kod svih bolesnika koji imaju anafilaktičku reakciju, ako je riječ i o blažim simptomima (8). Izvan zdravstvenih ustanova indikacija za primjenu autoinjektora adrenalina može biti i "niže postavljena", s obzirom na to da alergijska reakcija na hranu prema teškoj kliničkoj slici može napredovati vrlo brzo, a prosječno unutar 30 minuta (8). Za olakšavanje snalaženja u simptomima, laike se može podučiti da kožne simptome i angioedem ili izolirane gastrointestinalne simptome mogu započeti liječiti antihistaminikom, a ako zamijete pojavu problema s disanjem, kardiovaskularnim sustavom, teškim probavnim simptomima ili lošije opće stanje djeteta, odmah primijeniti i autoinjektor adrenalina (11). Moraju biti upoznati i s činjenicom da iako je riječ o hitnom lijeku, taj je lijek primijenjen intramuskularno iznimno siguran. Odlaganje primjene adrenalina u slučaju anafilaktičke reakcije povezano je s razvojem bifazičnih reakcija pa i smrti, dok se i do 90 % bolesnika dobro oporavi nakon jedne doze adrenalina (9, 13). Na svjetskom tržištu se nedavno pojavio i adrenalin prilagođen za intranazalnu primjenu (EurNeffy®). Prvi rezultati pokazuju da je lijek siguran i učinkovit u liječenju anafilaktičkih reakcija u djece (14). U budućnosti će možda ovakav put primjene smanjiti strah oboljelih i obitelji od primjene ovog lijeka.

Bolesnika je nakon primjene autoinjektora adrenalina potrebno transportirati u bolnicu,

bez obzira na dobar odgovor na terapiju adrenalinom (11). Procjenjuje se da 20 % djece alergijsku reakciju na hranu doživi tijekom boravka u školi, stoga i odgojne ustanove i škole moraju imati sve bitne informacije o oboljelom djetetu, jasne preporuke o eliminacijskoj prehrani i plan pomoći djetetu u slučaju razvoja alergijske reakcije (11). Kako su teške alergijske reakcije rijetko uzrokovane kožnim kontaktom s alergenom, djecu nije potrebno odvajati tijekom obroka, no valja imati na umu da rijetko alergijske reakcije na hranu mogu biti potaknute aerosolom pa je potrebno provesti sve mjere eliminacije alergena djeteta iz njegove okoline. Djelatnike u vrtićima i školama potrebno je dodatno educirati u vezi prepoznavanja alergijskih reakcija i primjene lijekova (11).

II. Edukacija studenata, liječnika i drugih zdravstvenih radnika

3. Studente, liječnike i druge zdravstvene djelatnike potrebno je redovito podučavati o prepoznavanju i liječenju anafilaksije. Postupnik za brzu orijentaciju i liječenje naveden je na slici 1. Bolesnika koji je doživio anafilaktičku reakciju potrebno je odmah udaljiti od izvora alergena (npr. prekinuti infuziju lijeka), staviti ga u ležeći položaj s podignutim nogama (osim u slučaju gubitka svijesti, kada ih je potrebno postaviti u bočni položaj, ili kod sipnje, kada je bolesnika potrebno postaviti u sjedeći položaj). Adrenalin primijenjen intramuskularno, u vidu otopine razrjeđenja 1:1000, potrebno je primijeniti u lateralni bedreni mišić kao prvu liniju liječenja. Kako je ranije navedeno, većina bolesnika povoljno reagira već na prvu dozu adrenalina. Ako bolesnik zahtijeva više od dvije doze adrenalina, obično je potrebno primijeniti boluse tekućine i/ili kontinuiranu infuziju adrenalina te druge mjere reanimacije (2). Kao dodatnu terapiju u anafilaksiji primjenjujemo kisik ako je potreban, inhalacije racemičnim adrenalinom u slučaju edema larinksa, te inhalacije salbutamolom u slučaju bronhospazma. Peroralni antihistaminici pokazali su se korisnima u smanjenju kožnih simptoma. Uloga kortikosteroida u anafilaktičkoj reakciji nije sasvim jasna, a iako postoje mišljenja da oni smanjuju rizik bifazičnih reakcija, za to ne postoji dovoljno znanstvenih dokaza (9). Bolesnika koji je doživio

anafilaktičku reakciju potrebno je opservirati barem 6–8 sati, a 12–24 sata ako je bolesnik razvio i hipotenziju (9).

4. Skrb za oboljele od nutritivne alergije. Bolesnike s nutritivnom alergijom potrebno je uputiti alergologu radi njihovog praćenja. Bolesnike s teškom nutritivnom alergijom treba zbrinjivati tim stručnjaka, uključujući i nutricionista s ciljem prevencije nutritivnih deficita, dermatologa i gastroenterologa koji je važan radi isključivanja drugih diferencijalno-dijagnostičkih stanja i komorbiditeta. Smjernice potiču primjenu oralne imunoterapije i bioloških lijekova u odabranih bolesnika s nutritivnom alergijom. Liječnike je potrebno educirati o psihosocijalnim aspektima bolesti te poticati razvoj udruuga bolesnika (1, 7).

III. Zdravstveni sustav

5. Unutar zdravstvenog sustava, nutritivna alergija treba biti prepoznata kao bolest koju treba aktivno pratiti i liječiti u sklopu sveobuhvatne i multidisciplinarnе zdravstvene skrbi
6. Potrebno je omogućiti edukaciju nezdravstvenog osoblja za primjenu autoinjektora adrenalina.
7. Preporučuje se bolesnicima prepisati dva autoinjektora adrenalina (2).
8. Potrebno je omogućiti psihoedukacijske intervencije u zajednici (2).

IV. Prehrambena industrija i ugostiteljstvo

9. Potrebno je provoditi edukaciju proizvođača hrane i ugostitelja kako bi se podigla svijest o bolesnicima s alergijama na hranu i prevenirale reakcije zbog skrivenih alergena ili alergena u tragovima (2).
10. Potrebno je poboljšati označavanje skrivenih alergena u namirnicama. Kao novi skriveni alergeni pojavljuju se kivi, leća i lupina brašno (11).

ZAKLJUČAK

Alergijske reakcije na hranu oboljelima i njihovim obiteljima predstavljaju značajno opterećenje. Iako je rijetka, teška nutritivna alergija može biti životno-ugrožavajuća i predstavlja osobiti pro-

blem. Bolesnike, njihove obitelji, zdravstvene radnike i zaposlene u odgojno-obrazovnim ustanovama potrebno je educirati o izbjegavanju alergena, prepoznavanju alergijskih reakcija i (samo)pomoći primjenom autoinjektora adrenalina. Širi zdravstveni sustav, prehrambena industrija i ugostiteljstvo moraju biti osviješteni o problemu skrivenih alergena.

LITERATURA

1. Muraro A, de Silva D, Podesta M, Anagnostou A, Cardona V, Halken S et al. GA2LEN ANACare Centres and EFA. 10 practical priorities to prevent and manage serious allergic reactions: GA²LEN ANACare and EFA Anaphylaxis Manifesto. *Clin Transl Allergy* 2024;14:e70009. doi: 10.1002/ct2.70009.
2. Dribin TE, Muraro A, Camargo CA Jr, Turner PJ, Wang J, Roberts G et al. GA(2)LEN Anaphylaxis Study Team. Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report—a GA²LEN project. *J Allergy Clin Immunol* 2025;156:406–17.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2025.01.021. Epub 2025
3. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:1128–37.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
4. Höfer V, Dölle-Bierke S, Francuzik W. Fatal and near-fatal anaphylaxis: data from the European Anaphylaxis Registry and National Health Statistics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12: 96–105.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.044
5. Tejedor Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25:163–75.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141: 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
7. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S et al. GA2LEN Food Allergy Guideline Group; GALEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA²LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J* 2022;7; 15:100687. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100687.
8. Dribin TE, Wasserman S, Turner PJ. Who Needs Epinephrine? Anaphylaxis, Autoinjectors, and Parachutes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1036–46. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.002.
9. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77:357–77. doi: 10.1111/all.15032.
10. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-con-

- trolled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 2005;35:751–6.
11. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen KC et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;65:681–9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02343.x.
 12. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:284–92.
 13. Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1307–15
 14. Ebisawa M, Lowental R, Tanimoto S, Takahshy K, Yanagida N, Sato S. Neffy, epinephrine nasal spray, Demonstrates a Positive Efficacy and Safety Profile for the Treatment of Allergic Reactions in Pediatric Patients at-Risk of Anaphylaxis: Phase 3 Study Results. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153: Suppl AB371

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, Zagreb
e-mail: iva.topalusic89@gmail.com

SUMMARY

Ten steps in the prevention and treatment of food allergy and anaphylaxis

Iva Topalušić, Ozana Hofmann Jaeger, Maja Bosanac, Ivan Pavić

Serious allergic reactions develop within minutes or several hours after exposure to an allergen. In children, the majority of serious allergic reactions are caused by food allergens. Anaphylaxis is a serious allergic reaction that occurs rapidly and can cause death. Intramuscularly applied adrenaline is the first-line therapy for the treatment of anaphylaxis. Adrenaline autoinjectors should be prescribed to all patients who have had an anaphylactic reaction or are at high risk of developing one. Adrenaline autoinjectors should be used by parents, teachers, or older children in all anaphylactic reactions, including those less severe. Parents, children, and teachers should be regularly educated on how to use adrenaline autoinjectors. Children with severe food allergies and their parents face a high risk of severe allergic reactions during everyday life. The collaboration of children, parents, teachers, primary care specialists and allergologists, as well as the healthcare system and food industry is important to minimize the burden of severe food allergy.

Keywords: FOOD HYPERSENSITIVITY; ANAPHYLAXIS; EPINEPHRINE; DELIVERY OF HEALTH CARE; PARENTS

Funkcijski poremećaji probavnog sustava u dojenačkoj dobi

Ana Močić Pavić*

Funkcijski poremećaji probavnog sustava u dojenačkoj dobi, odnosno poremećaji interakcije crijeva i mozga, česti su poremećaji koji se dijagnosticiraju prema Rimskim kriterijima IV, bez dokaza o organskoj bolesti. Najčešći oblici uključuju dojenačku regurgitaciju, dojenačke kolike i funkcijsku opstipaciju, koji se često javljaju istodobno i mogu značajno opteretiti obitelji.

U radu se prikazuju osnovni epidemiološki podaci, dijagnostički pristup i suvremeni terapijski principi, s naglaskom na prepoznavanje alarmantnih simptoma i primjenu konzervativnih mjera liječenja. Većina poremećaja ima povoljan, samoograničavajući tijek, zbog čega su edukacija i umirivanje roditelja ključni elementi uspješnog zbrinjavanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ključne riječi: GASTROINTESTINALNE BOLESTI; DOJENČE; KOLIKE; KONSTIPACIJA

UVOD

Funkcijski poremećaji probavnog sustava u dojenačkoj dobi ili poremećaji interakcije probavne cijevi i mozga (engl. *gut brain interaction disorders*) definiraju se kao poremećaji temeljeni na simptomima, bez dokaza o strukturnim, upalnim, metaboličkim ili biokemijskim abnormalnostima, prema trenutno važećim Rimskim kriterijima IV (1). Najčešći poremećaji u ovoj dobnoj skupini uključuju regurgitaciju, kolike i opstipaciju. Prema posljednjim epidemiološkim studijama prevalencija regurgitacije iznosi 10-24 %, za dojenačke kolike 6-19 % te 7-16 % za opstipaciju (2-4). Česti su i kombinirani funkcijski gastrointestinalni poremećaji u ovoj dobnoj skupini što značajno narušavaju kvalitetu života, uz povećanu potrebu za ponovljenim liječničkim pregledima, hospitalizacijama, čestim promjenama mliječnih formula, skraćenim trajanjem dojenja i drugim financijski ovisnim nefarmakološkim intervencijama (5).

DOJENAČKA REGURGITACIJA

Gastroezofagealni refluks (GER) normalan je fiziološki proces u zdrave dojenčadi, obično kratkotrajan i najčešće je prisutan u postprandijalnom razdoblju, s minimalnim ili bez simptoma.

Regurgitacija predstavlja pasivan, neprojektilan prolazak refluksiranog želučanog sadržaja u usnu šupljinu i smatra se dijelom normalnog ponašanja dojenčeta, često se opisuje pojmom bljućkanja. Za razliku od regurgitacije, povraćanje je refleks središnjeg živčanog sustava u koji su uključeni autonomni i skeletni mišići, pri čemu se želučani sadržaj silovito izbacuje kroz usta uslijed koordiniranih pokreta tankog crijeva, želuca, jednjaka i dijafragme.

GER nastaje uslijed prolazne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera, dok se gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) dijagnosticira kada regurgitacija dovodi do upale ili oštećenja (6).

* Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Dijagnostički Rimski kriteriji IV za regurgitaciju u dojenčadi definiraju da dojenče u dobi između 3 tjedna i 12 mjeseci mora ispunjavati oba kriterija:

1. regurgitacija prisutna dva ili više puta dnevno tijekom najmanje 3 tjedna i
2. izostanak napinjanja, hematemeze, aspiracije, apneje, zastoja u rastu, poteškoća s hranjenjem ili gutanjem te abnormalnog držanja tijela (1).

Iako se regurgitacija može javiti u bilo kojoj dobi, učestalost je najveća oko 4. mjeseca života, uz postupno smanjenje nakon 6. mjeseca te daljnji pad do dobi od 12–15 mjeseci.

Prisutnost alarmantnih simptoma i znakova pri kliničkoj procjeni dojenčeta zahtijeva daljnju dijagnostičku obradu i upućivanje subspecijalistu (Tablica 1.). Posebnu pozornost treba obratiti na čimbenike rizika za GERB, uključujući prijevremeno rođenje, razvojno zaostajanje te kongenitalne anomalije orofarinksa, respiratornog sustava, središnjeg živčanog sustava, srca i probavnog trakta.

Kod većine dojenčadi gastroezofagealni refluks (GER) spontano se povlači do navršene prve godine života, što naglašava važnost edukacije roditelja i skrbnika te primjene nefarmakoloških mjera liječenja. Preporučuje se individualizirani, konzervativni pristup koji uključuje sljedeće smjernice:

- Pravilno pozicioniranje nakon obroka: Dojenče treba držati uspravno nakon hranjenja, uz izbjegavanje prekomjernog hranjenja. Položaj na lijevom boku ili potrbuške može smanjiti simptome, dok je tijekom spavanja nužno osigurati ležeći položaj na leđima radi sigurnosti.
- Zgušnjavanje obroka i primjena antiregurgitacijskih formula: Dokazi upućuju na smanjenje broja i trajanja epizoda refluksa te bolji prirast tjelesne mase, bez ozbiljnih nuspojava. Iste se mogu preporučiti kod izražene regurgitacije. Prednost se daje standardiziranim komercijalnim pripravcima zbog ujednačenog sastava, predvidive viskoznosti i dokazane sigurnosti. Nestandardizirani dodaci, poput rižinih pahuljica, imaju ograničenja zbog nestandardizirane konzistencije, povećanog energetskog unosa i kontaminacije arsenom (7).
- Procjena i prevencija prekomjernog hranjenja: Detaljna anamneza ključna je za procjenu

Tablica 1. Alarmantni simptomi i znakovi kod dojenčadi s regurgitacijom

Skupina	Alarmantni simptomi i znakovi
Gastrointestinalni	Bilijarno povraćanje; gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, hematokezija); abdominalna osjetljivost ili distenzija; proljev; opstipacija
Respiratorni	Respiratorni simptomi (kašalj, stridor, piskanje); apneja
Rast i prehrana	Zastoj u rastu
Neurološki	Abnormalno držanje tijela ili razdražljivost nakon hranjenja; konvulzije; izbočena fontanela; makrocefalija ili mikrocefalija
Opći / sistemski	Vrućica; letargija; hepatosplenomegalija
Ostalo	Dokazani ili suspektni genetski ili metabolički sindrom

unosa hrane i sprječavanje prekomjernog hranjenja.

- Eliminacijska dijeta kod sumnje na alergiju na proteine kravljeg mlijeka: U slučajevima sumnje na ne-IgE posredovanu alergiju, preporučuje se probni period eliminacije kravljeg mlijeka iz prehrane dojilje ili primjena ekstenzivno hidrolizirane formule tijekom dva do četiri tjedna.

Farmakološke intervencije, poput inhibitora protonske pumpe, ne preporučuju se rutinski zbog nedostatka dokaza o superiornosti nad placebom te potencijalnih nuspojava, uključujući povećanu učestalost infekcija dišnog sustava, rizik od alergijskih bolesti i pretilosti u dječjoj dobi. Primjena alginata nije rutinski indicirana u dojenčadi zbog nedovoljno ispitanog sigurnosnog profila (6).

Zaključno, aktivno ublažavanje zabrinutosti roditelja, edukacija i provođenje konzervativnog plana liječenja ključni su za poticanje samopouzdanja skrbnika te izbjegavanje nepotrebnih intervencija.

DOJENAČKE KOLIKE

Dojenačke kolike definiraju se kao ponavljana, produljena razdoblja intenzivnog, neutješnog plača ili nemira u inače zdravom i uredno hranjenom dojenčetu, najčešće prema tzv. „pravilu trojki“: plač dulji od tri sata dnevno, više od tri dana u tjednu, tijekom razdoblja duljeg od tri tjedna, u dojenčadi mlađe od pet mjeseci, u skladu s Rimskim kriterijima IV (1).

Ne postoji jasan uzrok plača, što može dovesti do značajnog stresa i zabrinutosti roditelja i skrbnika. Plač je često izraženiji u poslijepodnevnim ili večernjim satima, a razlog tome zasad nije poznat (ref).

Postoje brojne hipoteze o etiologiji dojenačkih kolika, uključujući normalni razvojni fenomen, disbalans središnjeg živčanog sustava, okolišne čimbenike te gastrointestinalnu nelagodu. Novija istraživanja usmjerena su na moguću ulogu crijevnog mikrobioma, no etiologija dojenačkih kolika i dalje ostaje uglavnom nejasna za sve navedene teorije (8).

Rimski kriteriji IV za dijagnozu dojenačkih kolika uključuju sljedeće:

- pojava i prestanak simptoma u dojenčeta mlađeg od 5 mjeseci
- ponavljajuća i produljena razdoblja plača, nemira ili razdražljivosti, bez očitog uzroka, koja se ne mogu spriječiti niti umiriti uobičajenim postupcima
- izostanak zastoja u rastu, povišene tjelesne temperature ili drugih znakova bolesti.

Važno je istaknuti da se organska bolest otkriva u manje od 5 % djece koja se javljaju s kliničkom slikom dojenačkih kolika (9).

Temelj liječenja čine umirivanje roditelja, edukacija i pružanje podrške, uz naglašavanje benignog i samoograničavajućeg tijeka dojenačkih kolika (10). Dokazi za specifične terapijske intervencije su ograničeni. U dojenčadi hranjenoj majčinim mlijekom može se razmotriti probna eliminacija kravljeg mlijeka iz prehrane majke, a u dojenčadi hranjenoj adaptiranim mlijekom može se razmotriti probna primjena ekstenzivno hidrolizirane formule, dok se rutinske promjene formule ne preporučuju (11). Probiotici, osobito *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, mogu smanjiti trajanje plača u dojenčadi hranjenoj majčinim mlijekom, no dokazi su specifični za pojedine sojeve i nisu univerzalni (12). Simetikon, diciklomin i drugi farmakološki pripravci ne preporučuju se zbog nedostatne učinkovitosti ili sigurnosnih razloga (13). Programi edukacije roditelja i bihevioralne intervencije mogu smanjiti učestalost plača i razinu roditeljske anksioznosti, no razina dokaza je niske pouzdanosti.

DOJENAČKA OPSTIPACIJA

Opstipacija nastaje kada djeca razviju negativne ili neugodne asocijacije povezane s defekacijom, zbog čega voljno zadržavaju stolicu. Posljedično tome dolazi do stvaranja tvrde stolice, koju je sve teže izbaciti zbog reapsorpcije vode tijekom zadržavanja u kolonu. U ranom dojenačkom razdoblju promjene u prehrani, poput prijelaza s dojenja na adaptirani mliječni pripravak ili uvođenja dohrane, mogu potaknuti pojavu funkcijske opstipacije. Uvođenje krute hrane dovodi do sporijeg crijevnog tranzita, što može smanjiti učestalost stolice i dodatno pridonijeti opstipaciji. *Moretti i sur.* navode kako dojenčad hranjena majčinim mlijekom rjeđe ima opstipaciju te ima češće i mekše stolice (14).

Anamneza i klinička procjena primarno su usmjerene na prepoznavanje alarmantnih simptoma i znakova (Tablica 2.) koji mogu upućivati na organski uzrok, poput vremena prolaska mekonija. Posebno u ovoj dobnoj skupini važno je pažljivom anamnezom i kliničkim pregledom isključiti Hirschsprungovu bolest. U slučaju sumnje, potrebno je rano upućivanje dječjem kirurgu kako bi se razmotrila biopsija rektuma. Ostale diferencijalne dijagnoze uključuju anatomske opstrukcije, spi-

Tablica 2. Alarmantni simptomi i znakovi kod dojenčadi s opstipacijom

Skupina	Alarmantni simptomi i znakovi
Vrijeme početka	Vrlo rani početak tegoba (unutar prvog mjeseca života); zakašnjela evakuacija mekonija (> 48 sati)
Anamneza	Hirschsprungova bolest u obitelji
Stolica	Stolica uskog kalibra („trakasta“ stolica); krv u stolici u odsutnosti analnih fisura
Rast i opće stanje	Nenapredovanje; vrućica
Gastrointestinalni	Povraćanje žuči; izrazita abdominalna distenzija
Endokrini	Uvećana štitnjača
Perianalna regija	Perianalna fistula; abnormalna pozicija anusa; ožiljci analne regije
Neurološki	Odsutan analni ili kremasterni refleks; oslabljen tonus donjih ekstremiteta
Znakovi spinalne disrafije	Čuperak dlake u sakralnoj regiji; sakralna jamica; devijacija glutealne brazde
Ponašanje	Ekstremni strah tijekom inspekcije analne regije

nalne poremećaje, metaboličke te druge neurološke anomalije.

Zajedničke smjernice ESPGHAN-a i NASPGHAN-a navode da u djece bez alarmantnih znakova nema indikacije za rutinsko laboratorijsko testiranje na celijakiju, hipotireozu ili hiperkalcemiju. Također ne postoje dokazi koji bi podupirali rutinsku primjenu abdominalne radiografije, digitorektalnog pregleda, rutinskog alergološkog testiranja ili irigografije u dijagnostičke svrhe (15).

U dojenčadi do navršene prve godine života dijagnoza se postavlja na temelju Rimskih kriterija IV ako su tijekom najmanje jednog mjeseca prisutna najmanje dva od sljedećih kriterija:

- dvije ili manje defekacije tjedno
- anamneza pretjeranog zadržavanja stolice
- anamneza bolnih ili tvrdih stolica
- anamneza stolica velikog promjera
- prisutnost velike fekalne mase u rektumu (1).

Nakon što se dijagnosticira funkcijska opstipacija, pravovremeno započinjanje intervencije od ključne je važnosti jer značajno doprinosi uspješnom razrješenju simptoma.

Liječenje prve linije treba započeti primjenom nestimulirajućih, odnosno osmotskih laksativa, poput polietilen-glikola (PEG) i laktuloze. Michail i sur. navode da je PEG netoksičan i visoko topljiv spoj koji se minimalno apsorbira u probavnom traktu, dok je laktuloza neapsorbirajući šećer. Oba lijeka potiču zadržavanje vode u crijevnom lumen, čime se stolica omekšava i olakšava defekacija. Laktuloza je opsežnije istraživana u dojenačkoj dobi u odnosu na PEG, no oba su lijeka sigurna za primjenu u ovoj dobnoj skupini (16).

Laktuloza se češće primjenjuje u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, dok se PEG češće koristi u djece starije od 6 mjeseci. Može se javiti prolazna proljevasta stolica, koja se u pravilu povlači prilagodbom doze. Stimulirajući laksativi ne preporučuju se jer često uzrokuju grčeve, a pri dugotrajnoj primjeni zahtijevaju postupno povećanje doze radi postizanja istog učinka.

Glavni cilj liječenja jest osigurati redovitu evakuaciju mekane stolice kako bi defekacija bila bezbolna, sve dok se simptomi ne poboljšaju. Liječenje je često potrebno provoditi tijekom nekoliko mje-

seci kako bi se prekinule negativne asocijacije koje dijete može razviti prema defekaciji. Roditelji treba umiriti da djeca ne razvijaju ovisnost o osmotskim laksativima s obzirom na njihov mehanizam djelovanja. Iako je dostupno malo studija o dugotrajnoj primjeni PEG-a, u kliničkoj se praksi često propisuje za kroničnu uporabu bez ozbiljnih nuspojava.

Dodatne preporuke iz zajedničkih smjernica navode da ne postoje dokazi koji bi podupirali primjenu prebiotika ili probiotika u liječenju opstipacije, pri čemu su dostupni podaci u dojenčadi vrlo ograničeni (ref). Također, dokazi koji podupiru alternativne terapije niske su kvalitete, bez provedenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja, te se njihova primjena ne preporučuje.

ZAKLJUČAK

Funkcijski poremećaji probavnog sustava u dojenačkoj dobi predstavljaju čest klinički entitet koji može značajno opteretiti obitelji te zdravstveni sustav. Ključ uspješnog zbrinjavanja ovih poremećaja leži u jasnoj i dosljednoj edukaciji roditelja, osobito od strane zdravstvenih djelatnika koji su najčešće prvi kontakt, uz primjenu standardiziranih dijagnostičkih kriterija i konzervativnih terapijskih pristupa. Proturječne informacije iz različitih izvora nerijetko dovode do nesigurnosti te primjene terapija bez dokaza o učinkovitosti.

Većina poremećaja može se učinkovito zbrinjavati u okviru primarne zdravstvene zaštite, uz sustavno isključivanje organskih uzroka na temelju detaljne anamneze i kliničkog pregleda. Dodatna dijagnostička obrada i upućivanje specijalistu indicirani su u prisutnosti alarmantnih znakova ili perzistencije simptoma. Većina ovih poremećaja ima povoljan, samoograničavajući tijek, što predstavlja važnu poruku ohrabrenja za roditelje i skrbnike. Istovremeno, postoji potreba za redovitim ažuriranjem smjernica u skladu s novim znanstvenim spoznajama, osobito onima vezanima uz os crijevo-mozak.

LITERATURA

1. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016; 150:1443-1455.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.

2. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers. *J Pediatr* 2020;221:107–14.
3. Scarpato E, Salvatore S, Romano C, Bruzzese D, Ferrara D, Inferrera R, et al. Prevalence and risk factors of functional gastrointestinal disorders: A cross-sectional study in Italian infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:e27–35.
4. van Tilburg MAL, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr* 2015;166:684–9.
5. Bellaïce M, Ooxeer R, Gerardi-Temporel G, Faure C, Vandenplas Y. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr* 2018;107:1105–291.
6. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018.
7. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268–77.
8. Switkowski KM, Oken E, Simonin EM, Nadeau KC, Rifas-Shiman SL, Lightdale JR. Early-life risk factors for both infant colic and excessive crying without colic. *Pediatr Res* 2025;97:1537–45.
9. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics* 2009;123:841–8.
10. Salvatore S, Abkari A, Cai W, Catto-Smith A, Cruchet S, Gottrand F, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr* 2018;107:1512–20.
11. Heine RG. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:S25–7.
12. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3.
13. Drug and Therapeutics Bulletin. Management of infantile colic. *BMJ* 2013;347:f4102.
14. Moretti E, Rakza T, Mestdagh B, Labreuche J, Turck D. The bowel movement characteristics of exclusively breastfed and exclusively formula fed infants differ during the first three months of life. *Acta Paediatr* 2019;108:877–81.
15. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258–74.
16. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:197–9.

Autor za dopisivanje:

Dr. sc. **Ana Močić Pavić**, dr. med.
Klinika za dječje bolesti, Klinika za pedijatriju,
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
e-mail: amocicpavic@gmail.com

SUMMARY

Functional gastrointestinal disorders in infancy

Ana Močić Pavić

Functional gastrointestinal disorders in infancy, also referred to as disorders of gut–brain interaction, are common symptom-based conditions diagnosed according to the Rome IV criteria in the absence of organic disease. The most frequent disorders include infant regurgitation, infantile colic, and functional constipation, which often coexist and may significantly affect family well-being and health-care utilization.

This article reviews the epidemiology, diagnostic approach, and evidence-based management of functional gastrointestinal disorders in infancy, with emphasis on recognizing alarm signs and applying conservative, non-pharmacological treatment strategies. Most conditions have a benign, self-limiting course; therefore, parental education, reassurance, and standardized diagnostic criteria are central to effective management. Appropriate care in primary health settings may reduce unnecessary investigations and ineffective treatments.

Keywords: GASTROINTESTINAL DISEASES; INFANT; COLIC; CONSTIPATION

Poliurija – uzrok ili posljedica - sistematičan dijagnostički algoritam u pedijatrijskoj populaciji

Matea Crnković Ćuk*

Poliurija je prekomjerno izlučivanje mokraće koja se u pedijatrijskoj populaciji definira kao proizvodnja mokraće više od 4 ml/kg/sat ili više od 2 l/m² tjelesne površine tijekom 24 sata

Cilj: Cilj ovog preglednog rada je predstaviti sustavni algoritam za etiološku obradu poliurije kod djece. Fokus je na brzom isključivanju sekundarnih metaboličkih uzroka i pravilnom trijažnom smještanju poliurije u jednu od kliničkih kategorija: sekundarni metabolički znak, poremećaj koncentriranja urina ili posljedica prekomjernog unosa tekućine.

Metode: Rad je zasnovan na sustavnoj analizi i sintezi relevantne medicinske literature, uključujući kliničke smjernice, udžbenike i znanstvene radove. Korištena je klinička i patofiziološka saznanja u pedijatriji radi uspostavljanja strukturiranog dijagnostičkog protokola. Naglasak je stavljen na trijažu: kvantifikaciju poliurije, procjenu volumnog statusa i interpretaciju inicijalne laboratorijske obrade (glukoza, elektroliti, kalcij, bubrežna funkcija). Za konačnu diferencijaciju primarnih poremećaja koristi se funkcionalno testiranje, odnosno test žeđanja.

Rezultati: Poliurija je često sekundarni znak osmotske diureze uzrokovane metaboličkim poremećajima kao što su hiperglikemija (šećerna bolest tip 1, DM1 prema lat. Diabetes mellitus 1), hiperkalcemija i hipokalemija. Ako se ti uzroci isključe, poliurija prelazi u domenu primarnih poremećaja koncentriranja urina, dominantno Dijabetes Insipidusa (DI) ili Primarne Polidipsije (PP). Definitivna dijagnoza DI (centralni naspram nefrogeni) postavlja se testom žeđanja i promjenom osmolalnosti urina na primjenu dezmopresina. Ključni diferencijalni nalazi uključuju hipernatremiju i visoku osmolalnost plazme kod DI te euvolemiju/blagu hiponatremiju kod PP.

Zaključak: Sistematičan, korak-po-korak pristup dijagnostici poliurije ključan je u pedijatriji. Prvo je nužno zbrinuti akutnu dehidraciju i hitno isključiti sekundarne metaboličke uzroke, dok je za konačnu etiološku dijagnozu DI ili PP neizostavan funkcionalni test žeđanja. Pravilna primjena dijagnostičkog algoritma osigurava ispravno dijagnostičko i terapijsko usmjerenje.

Ključne riječi: POLIURIJA; POLIDIPSIIJA; DIJABETES INSIPIDUS; HIPERNATREMIJA; DIUREZA

*Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Poliurija je definirana kao prekomjerno izlučivanje mokraće (grč. poly –*mного*, *previše* i uria – *mokrenje*) koja se u pedijatrijskoj populaciji definira kao proizvodnja mokraće više od 4 ml/kg/sat ili više od 2 l/m² tjelesne površine tijekom 24 sata (1). Kako prekomjerna proizvodnja mokraće dovodi do učestalog mokrenja, posljedično se često javljaju *polakiurija* (učestalo mokrenje) i *nokturija* (noćno buđenje radi mokrenja). Konkretno, kod dojenčadi i mlađe djece, poliurija se često manifestira kao učestalo mijenjanje izrazito natopljenih i teških pelena, a kod starije djece, kao iznenadni nastup noćne enureze (mokrenje u krevet). Iako navedene tegobe (učestalo mokrenje, nokturija, enureza) ne impliciraju nužno patološku poliuriju, njihova pojava dovodi do zabrinutosti roditelja i traženja medicinske pomoći (2).

Stoga je prvi i najvažniji korak kod postavljanja dijagnoze poliurije njezina objektivizacija, odnosno kvantifikacija količine mokraće tijekom 24 sata. Također je bitno razlikovati osnovne pojmove koji se koriste za opisivanje simptoma donjeg urinarnog trakta, a koji su navedeni u Tablici 1.

Tablica 1. Pojmovi koji se koriste za opisivanje simptoma donjeg urinarnog trakta

Pojam	Značenje
Polakiurija	Učestalo mokrenje
Polakisurija	Učestalo mokrenje malih volumena urina
Dizurija	Bolno mokrenje
Nokturija	Buđenje iz sna jednom ili više puta tijekom noći isključivo zbog potrebe za mokrenjem
Enureza	Nehotično ispuštanje mokraće u spavanju nakon dobi u kojoj se očekuje uspostavljanje kontrole sfinktera (obično nakon 5-6 godina)

PRISTUP DJETETU S POLIURIJOM

Nakon što je poliurija kvantitativno potvrđena, dijagnostički proces prelazi u kliničku fazu. S obzirom na veću površinu tijela u odnosu na volumen, djeca imaju povećan rizik od brze dehidracije, naročito u stanjima ekstremne poliurije (poput dijabetesa insipidusa), gdje gubitak tekućine može dovesti do opasne hipernatremije i neuroloških komplikacija (3). Stoga je neizostavan sljedeći

korak sveobuhvatna klinička procjena djeteta s naglaskom na procjenu volumnog statusa.

Procjena volumnog statusa i stupnja dehidracije pretežno se temelji na kliničkom pregledu djeteta, a uključuje mjerenje vitalnih parametara, procjenu stanja svijesti, boju i turgor kože te vrijeme kapilarne reperfuzije (detaljnije prikazano u Tablici 2).

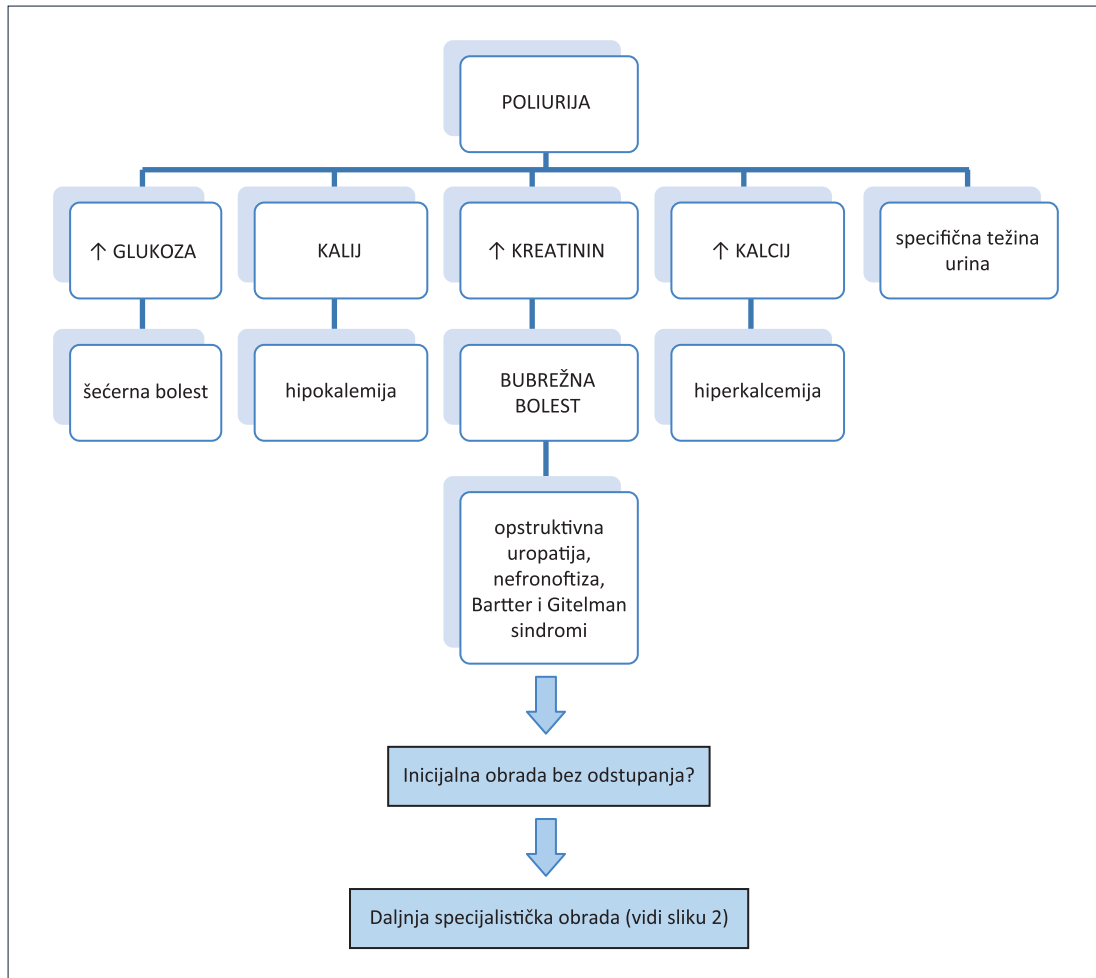
Tablica 2. Procjena stupnja dehidracije (adaptirano prema udžbeniku Pedijatrija, Duško Mardešić i sur. (4))

Stupanj dehidracije	Simptomi
Blaga	Podočnjaci, suh jezik, žeđ
Umjerena	Halonirane oči, ušiljen nos, suha usta i jezik, Oslabljen turgor, oligurija
Teška	Hiperpneja, ostali znakovi kao kod umjerene dehidracije + znakovi hipovolemičnog šoka (bljedilo, hladne okrajine, sitan, frekventan puls, taikardija, tihi srčani tonovi, smanjen pulsni tlak, sopor, koma, anurija)

Istovremeno s kliničkom procjenom provodi se inicijalna laboratorijska obrada s ciljem utvrđivanja metaboličkih poremećaja i procjene bubrežne funkcije. Minimalni set inicijalnih pretraga uključuje acido-bazni status (ABS) s elektrolitima (Na, K), glukozu, ureu i kreatinin te kalcij, kao i biokemijsku analizu urina (specifična težina, glukoza) (2).

Očekivani odgovor organizma na dehidraciju je oligurija; stoga, održana diureza u klinički dehidriranog djeteta izravno signalizira patologiju i predstavlja krajnje zabrinjavajući znak (engl. *red flag*) koji nalaže hitnu daljnju dijagnostičku obradu. S druge strane, poliurično dijete koje nije dehidrirano diferencijalno dijagnostički upućuje na primarnu polidipsiju (PP).

Po dokumentiranju objektivne poliurije i zbrinjavanju akutne dehidracije, klinički je izazov u uspostavi jasnog dijagnostičkog algoritma koji će sistematično isključiti širok spektar potencijalnih uzroka. Riječ je o procjeni je li poliurija manifestacija sekundarnog metaboličkog opterećenja (koje se može isključiti inicijalnim nalazima kao što su hiperglikemija, hiperkalcemija i hipokalemija) ili je uzrokovana primarnim poremećajem bubrežne sposobnosti koncentriranja urina (dijabetes insipidus, kronična bubrežna bolest). Sistematično isključivanje ovih uzroka ključno je za odabir ispravne terapijske strategije.



Opis slike: Inicijalna obrada objektivizirane poliurije trebala bi obuhvaćati: ABS s elektrolitima, glukozu, parametre bubrežne funkcije i biokemijsku analizu urina sa specifičnom težinom u svrhu utvrđivanja najčešćih uzroka: hiperglikemija, hipokalemija, bubrežna bolest ili hiperkalcemija. U slučaju uredne inicijalne obrade indicirana je daljnja specijalistička obrada u smjeru poremećaja sposobnosti koncentracije urina.

Slika 1. Algoritam dijagnostičkog postupanja (adaptirano prema Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology (5))

Svrha ovog preglednog rada je pružiti jasan, klinički primjenjiv dijagnostički algoritam namijenjen općim pedijatrima, fokusiran na sistematičnu etiološku obradu poliurije. Cilj je utemeljiti diferencijalnu dijagnozu na brzom isključivanju sekundarnih metaboličkih uzroka i pravilnom trijažnom smještaju poliurije u jednu od kliničkih kategorija – sekundarni metabolički znak, poremećaj koncentriranja urina ili posljedica prekomjernog unosa tekućine – kako bi se osiguralo ispravno terapijsko usmjerenje.

Algoritam (prikazan na Slici 1) služi kao klinički putokaz, osiguravajući da se obrada započne ispravnom kvantifikacijom, zbrinjavanjem akutnih rizika i inicijalnom laboratorijskom obradom.

POLIURIJA KAO SEKUNDARNI ZNAK

U najvećem broju slučajeva poliurija je izravna posljedica ili sekundarni znak temeljnog metaboličkog poremećaja ili bubrežnog opterećenja. U ovim stanjima, dijagnoza poliurije brzo se potvrđuje inicijalnom laboratorijskom obradom, a liječenje je primarno usmjereno na etiološki uzrok. Poliurija nastaje kao rezultat osmotske diureze, gdje se povećava količina osmotski aktivnih tvari u renalnom filtratu, povlačeći za sobom vodu i elektrolite (6).

Hiperglikemija (i glukozurija)

Šećerna bolest tip 1 (prema lat. Diabetes mellitus 1, DM1) je najčešći uzrok osmotske diureze u pedi-

jatrijskoj populaciji i klasičan primjer poliurije kao sekundarnog znaka. Hiperglikemija dovodi do povišene koncentracije glukoze u glomerularnom filtratu. Kada koncentracija glukoze u tubulu premaši transportni maksimum (T_m) bubrega za reapsorpciju glukoze, dolazi do glukozurije. Ta neapsorbirana glukoza, kao osmotski aktivna čestica, stvara osmotski gradijent u proksimalnim tubulima i Henleovoj petlji, sprječavajući reapsorpciju vode. Rezultat je masivna poliurija, praćena polidipsijom i gubitkom na tjelesnoj masi. U ovom kontekstu, poliurija je izravna i rana manifestacija (sekundarni znak) inzulinske deficijencije, a njezino se rješavanje postiže isključivo adekvatnom kontrolom glikemije. Inicijalno mjerenje glukoze u serumu i urinu stoga je obavezni prvi korak u obradi svake poliurije (7).

Hiperkalcemija

Povišena razina kalcija u serumu (hiperkalcemija) predstavlja važan, iako rjeđi, uzrok poliurije u djece. Iako je riječ o sistemskom poremećaju, poliurija je ovdje sekundarna posljedica bubrežne disfunkcije. Visoke koncentracije kalcija u bubrežnom intersticiju dovode do smanjene ekspresije akvaporina te smanjuju sposobnost stvaranja osmotskog gradijenta u bubrežnom intersticiju. Ovaj proces efektivno inducira stanje slično stečenom nefrogenom dijabetes insipidusu. Oštećenje mehanizma koncentriranja urina rezultira izlučivanjem velike količine razrijeđene mokraće, signalizirajući pritom osnovni poremećaj metabolizma kalcija. Brzo isključenje hiperkalcemije inicijalnim laboratorijskim nalazima ključno je jer je produljena hiperkalcemija nefrotoksična i može uzrokovati ireverzibilno oštećenje (8).

Hipokalemija

Hipokalemija (niska razina kalija) također može uzrokovati poliuriju kroz mehanizam sličan stečenom nefrogenom dijabetes insipidusu. Teška hipokalemija (obično ispod 3 mmol/L) uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene u renalnom tkivu, poznate kao hipokalemijska nefropatija. Smatra se da niska razina kalija smanjuje ekspresiju akvaporinskih kanala (AQP2), čime se gubi sposobnost bubrega da odgovori na antidiuretski hormon (ADH). Poliurija je stoga sekundarni znak ozbiljnog poremećaja elektrolita, koji se često viđa kod gastrointestinalnih gubitaka ili dugotraj-

ne upotrebe diuretika. Kao i kod hiperkalcemije, liječenje osnovnog elektrolitskog poremećaja dovodi do korekcije poliurije (9, 10).

Bubrežna bolest

Poliurija je česta manifestacija uznapredovale kronične bubrežne bolesti (KBB), a rezultat je narušene sposobnosti bubrega da koncentrira mokraću. Osnovni uzrok leži u progresivnom gubitku funkcionalnih nefrona. Kako broj nefrona opada, dolazi do hiperfiltracije u preostalim nefronima koji preuzimaju teret cjelokupnog izlučivanja otopljenih tvari organizma što dovodi do povećanog osmotskog opterećenja po pojedinom nefronu. Nadalje smanjena tubularna površina ograničava medularni hipertonicitet (11).

Ovo povišeno osmotsko opterećenje uzrokuje fenomen osmotske diureze u preostalim nefronima, sprječavajući maksimalnu reapsorpciju vode. Istodobno, strukturna oštećenja KBB-a, poput oštećenja medularnog intersticija, sprječavaju bubreg u održavanju normalnog hipertoničnog osmotskog gradijenta unutar bubrežne medule, koji je ključan za pasivnu reapsorpciju vode pod utjecajem ADH (10, 11).

Rezultat ovog kombiniranog djelovanja je izostenurija, stanje u kojem bubreg gubi sposobnost variranja koncentracije urina, izlučujući mokraću koja je gotovo izotonična s plazmom. Posljedično, bubrezi izlučuju veliku, stalnu količinu razrijeđene mokraće, što se klinički manifestira kao perzistentna poliurija i nokturija (12). U ovom kontekstu, poliurija je izravan sekundarni znak progresivnog gubitka bubrežne funkcije. Diferencijalno dijagnostički, u obzir dolaze i drugi uzroci narušene bubrežne koncentracijske sposobnosti, uključujući opstruktivnu uropatiju, nefronoftizu ili tubulopatije poput Bartterovog i Gitelmanovog sindroma (5, 10).

Brzo isključenje i korekcija ovih sekundarnih uzroka (DM1, elektrolitni disbalansi i poremećaj bubrežne funkcije) ključna je jer se time rješava ne samo poliurija, već i potencijalno po život opasno temeljno stanje.

Ako se poliurija nastavi unatoč isključenju ovih uzroka i normalizaciji metaboličkog statusa, klinička obrada mora neizostavno prijeći na diferenciranje primarnih poremećaja koncentriranja urina (dijabetes insipidus) od primarne polidipsije.

POLIURIJA UZROKOVANA PRIMARNIM POREMEĆAJEM KONCENTRACIJE URINA

Kada je inicijalnom laboratorijskom obradom isključena osmotska diureza uzrokovana sistemskim poremećajima (hiperglikemija, teški elektrolitski disbalansi) i značajni poremećaj bubrežne funkcije, fokus obrade prelazi na primarne poremećaje bubrežne sposobnosti koncentracije urina (dijabetes insipidus – centralni ili nefrogeni). U tim stanjima, gubitak vode nije posljedica prekomjerne količine otopljenih tvari, već poremećaja u mehanizmu očuvanja vode (2).

Naime, pod normalnim okolnostima 90 % glomerularnog filtrata (180 l/dan) se reapsorbira u proksimalnom tubulu i silaznom kraku Henleove petlje. Preostalih 10 % tekućine se reapsorbira u sabirnom kanaliću mehanizmom koji je pod kontrolom ADH. ADH produciraju neuroni paraventricularne i supraoptičke jezgre hipotalamusa te se pohranjuje u neurohipofizi dok je sama sekrecija pod kontrolom specijaliziranih neuralnih osmoreceptora u prednjem hipotalamusu (10). Poremećaji u izlučivanju ili djelovanju ADH na razini ciljnih organa (sabrini kanalići u bubregu) su povezani s poremećajem u prometu vode koji dovodi do poliurije i žeđi (13).

Naime, bubrezi izlučuju veliku količinu hipotonične (razrijeđene) mokraće (niske osmolalnosti), bez obzira na sistemsku potrebu organizma za zadržavanjem tekućine. Ovi poremećaji predstavljaju primarnu tegobu jer je sama poliurija uzrok značajnog morbiditeta i, u slučaju dojenčadi, po život opasne hipernatremije (1).

Dijabetes insipidus (DI) je sindrom karakteriziran nemogućnošću očuvanja vode zbog poremećaja u izlučivanju ili djelovanju ADH. Klinički se manifestira masivnom poliurijom i posljedičnom polidipsijom.

Klinički i terapijski razlikujemo dva glavna tipa dijabetesa insipidusa: centralni i nefrogeni (koji je u pedijatrijskoj populaciji češći).

Centralni Dijabetes Insipidus (CDI)

Centralni dijabetes insipidus (CDI) je heterogeno stanje uzrokovano neadekvatnom sekrecijom ADH kao odgovor na osmotsku stimulaciju. Etiološki razlikujemo dva oblika; stečeni i nasljedni.

Stečeni nastaje zbog poremećaja koji uzrokuju disrupciju ili degeneraciju hipotalamičkih neurona, a u pedijatrijskoj populaciji se najčešće radi o tumorima (kraniofaringeom ili germinom), infiltrativnim bolestima kao što je Langerhansova histiocitoza ili postoperativnom oštećenju nakon neurokirurških zahvata. Također, značajan uzrok CDI u pedijatrijskoj populaciji predstavljaju i razvojne anomalije mozga, pr. Septo-optička displazija. Nasljedni oblik, genski defekt u sintezi ADH, je rjeđi, a može se nasljeđivati autosomno dominantno, autosomno recesivno ili X-vezano (13). Patofiziološki oba oblika rezultiraju nedostatkom ADH-a te onemogućenom translokacijom akvaporin 2 (AQP2) vodenih kanala na membranu sabirnih kanalića, čime se sprječava njihova prilagodba potrebama reapsorpcije vode, što rezultira izlučivanjem velike količine izrazito razrijeđene mokraće. Iz kliničke perspektive, važno je razlikovati potpuni CDI (gdje je proizvodnja ADH-a gotovo nepostojeća) od djelomičnog CDI (gdje je sekrecija ADH-a smanjena, ali ne i nepostojeća), jer je ta razlika presudna kod interpretacije testa žeđanja (13, 14).

Nefrogeni Dijabetes Insipidus (NDI)

Nefrogeni dijabetes insipidus (NDI) je karakteriziran nesposobnošću bubrežnih sabirnih kanalića da odgovore na normalne ili povišene razine ADH-a (15). U ovom slučaju je izlučivanje ADH uredno, ali nemogućnost distalnih tubula i sabirnih kanalića da odgovore na ADH rezultira poremećajem koncentracije urina, poliurijom i polidipsijom te posljedično dehidracijom i elektrolitskim disbalansom (hipernatremija, hiperkloremija) (16). Kod djece susrećemo oba oblika NDI-ja: nasljedni (kongenitalni) i stečeni. Kongenitalni NDI nastaje kao rezultat mutacije u genima za vazopresinski V2 receptor (AVPR2) ili za akvaporin-2 (AQP2). Gen AVPR2 kodira vazopresinski V2 receptor, dok gen AQP2 kodira akvaporin-2 vodeni kanal. X vezani NDI uzrokovan mutacijom AVPR2 gena čini 90 % kongenitalnih slučajeva, s incidencijom od 4 na milijun rođenih dječaka. Preostalih 10 % slučajeva kongenitalnog NDI-ja se nasljeđuje po autosomno dominantnom ili recesivnom obrascu nasljeđivanja, a uzrokovani su mutacijama u genu za akvaporin-2 (AQP2). Važno je napomenuti da je nasljedni oblik NDI-ja rjeđi kod djece. Kao što je ranije spomenuto, više patoloških stanja, kao što su primjerice, prolongirana upotreba

Tablica 3. Uzroci sekundarnog ili stečenog nefrogenog DI (adaptirano iz udžbenika Pediatric Nephrology (10))

Monogenske bolesti povezane sa sekundarnim nefrogenim DI	Druge bubrežne bolesti	Lijekovi	Biokemijske abnormalnosti
Renalni Fanconi sindrom	Opstruktivna uropatija	Litij	Hiperkalcemija
Bartter sindrom (tip 1 ili tip 2)	Bubrežna displazija	Ifosfamid	Hiperkalciurija
Obiteljska hipomagnezemija s hiperkalcijom i nefrokalcinozom	Postishemijsko oštećenje	Amfotericin B	Hipokalemija
Distalna renalna tubularna acidoza	Amiloidoza	Tetraciklini	
Prividni višak mineralokortikoida	Sarkoidoza		
Ciliopatije (nefronoftiza, Bardet-Biedl)	Kronična bubrežna bolest		
	Anemija srpastih stanica		

Tablica 4. Ključni laboratorijski parametri za DI i PP

Parametar	Dijabetes insipidus (DI)	Primarna polidipsija (PP)	Značaj
Serumska koncentracija natrija	Povišen (Hipernatremija)	Normalna ili snižena (Hiponatremija)	Hipernatremija (>145 mmol/L) snažno sugerira DI. Hiponatremija (<135 mmol/L) snažno sugerira PP.
Osmolalnost plazme	Povišena	Normalna ili Snižena	Odražava serumski natrij; povišena osmolalnost je indikator dehidracije.
Osmolalnost urina	Ekstremno niska < 100 mOsm/kg	Niska, ali često relativno viša 100 - 300mOsm/kg	Mjera koncentracijske sposobnosti bubrega

litija, opstruktivna uropatija, hiperkalcemija, hipokalemija, može dovesti do razvoja stečenog nefrogenog dijabetesa insipidusa (10). Detaljno su svi uzroci prikazani u Tablici 3.

Svi ovi poremećaji rezultiraju smanjenom ekspresijom AQP2 ili disregulacijom njegovog prijenosa na apikalnu membranu (17).

Primarna polidipsija i dijagnostički algoritam diferencijacije (test žeđanja)

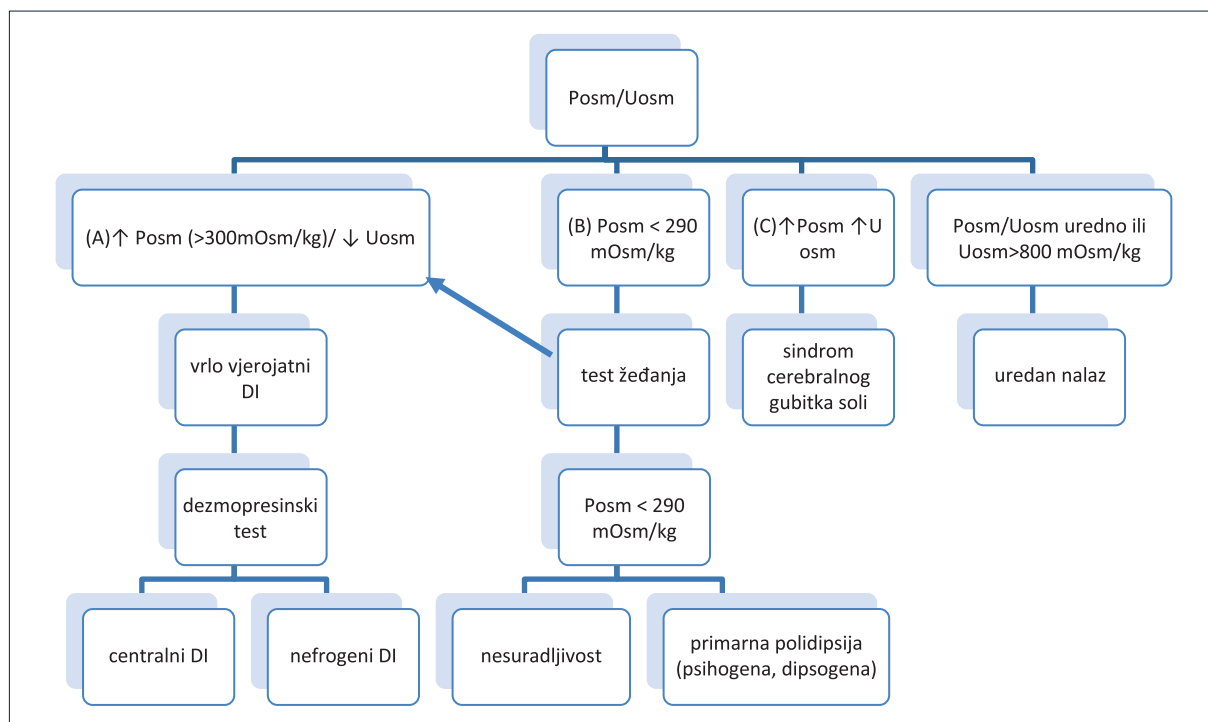
Primarna polidipsija je stanje u kojem poliurija nastaje kao posljedica prekomjernog unosa tekućine što dovodi do smanjenja osmolalnosti plazme, inhibicije sekrecije ADH i u konačnici do hipotonične poliurije (20). Iako bubrezi funkcionalno ispravno reagiraju, kronično opterećenje velikim volumenima tekućine dovodi do sekundarnog slabljenja medularnog osmotskog gradijenta, smanjene ekspresije akvaporin-2 kanala u proksimalnom tubulu i sabirnom kanaliću zbog potisnutog endogenog ADH (arginin-vazopresina), čime se stvara stanje koje oponaša nefrogeni dijabetes insipidus (DI) (19). Klinički, primarna polidipsija je karakterizirana normalnom ili sniženom razinom natrija u serumu (hiponatremija), budući da pacijenti kompenziraju unosom tekućine prije nego što nastupi značajnija dehidracija. To rezultira plazmatskom osmolalnošću u donjem dijelu refe-

rentnog intervala ili ispod njega (20). Osmolalnost urina je niska zbog stalnog ispiranja medule, ali rijetko doseže ekstremno niske razine tipične za dijabetes insipidus.

Što se tiče etiologije u pedijatriji, primarna poliurija se dijeli na psihogenu polidipsiju (povezanu sa psihijatrijskim poremećajima, češće kod adolescenata) i dipsogenu (neurogenu) polidipsiju (uzrokovanu sniženim pragom za osjećaj žeđi zbog defekta u hipotalamusnim osmoreceptorima) (21).

Diferencijacija između primarne polidipsije i dijabetesa insipidusa

Definitivna dijagnoza u kontekstu dileme između primarne polidipsije (PP) i dijabetesa insipidusa (DI) postavlja se funkcionalnim testiranjem, no sveobuhvatna klinička i laboratorijska procjena može uvelike usmjeriti obradu i smanjiti rizik od dehidracije tijekom testiranja. Ključna klinička razlika leži u primarnom pokretaču poremećaja: kod primarne polidipsije pacijent prvo pije, a potom mokri, dok kod DI-a pacijent prvo mokri, a potom osjeća ekstremnu žeđ. Što se tiče volumnog statusa, pacijenti s DI-jem zbog masivnog gubitka slobodne vode imaju tendenciju ka volumnoj depleciji i hipernatremiji. Nasuprot tome, kod primarne polidipsije djeca su zbog konstantnog prekomjernog unosa često euvolesna i



Opis slike: U svrhu postavljanja dijagnoze dijabetesa insipidusa bitno je istovremeno odrediti osmolalnost plazme i urina. U slučaju hiperosmolalne plazme uz nisku osmolalnost urina (A) dijagnoza dijabetesa insipidusa je vrlo vjerojatna te se pristupa dalje dezmopresinskom testu za razlikovanje centralnog od nefrogenog DI. U slučaju niske osmolalnosti plazme (B) provodi se test žeđanja te se ovisno o rezultatu dalje usmjerava dijagnostička obrada. Ako su i osmolalnost plazme i urina visoki obrada je usmjerena na cerebralni gubitak soli. U slučaju uredne osmolalnosti plazme i urina ili osmolalnosti urina >800 mOsm/kg radi se o urednom nalazu.

Slika 2. Dijagnostički algoritam: od osmolalnosti do testa žeđanja (adaptirano prema Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology (5))

imaju tendenciju ka blagoj hiponatremiji ili serumskoj koncentraciji natrija u donjem dijelu referentnog intervala (22).

Navedene razlike detaljno su prikazane u Tablici 4.

Iako ovi nalazi mogu biti značajno sugestivni za pojedinačnu dijagnozu, osobito kod potpune forme DI ili tipične primarne polidipsije, kod djelomičnih formi DI laboratorijski nalazi mogu biti preklapajući (npr. normalna serumska koncentracija natrija), te potpuno isključenje DI nije moguće. Zbog toga je funkcionalno testiranje, odnosno test žeđanja neizostavan za postavljanje definitivne dijagnoze i odabir terapije.

Test žeđanja

S obzirom na to da se mjerenje koncentracije ADH nije pokazalo korisnim u kliničkoj praksi, za postavljanje dijagnoze često se koriste funkcionalna testiranja. Inicijalno opisan 1970-ih godina Test žeđanja (engl. *water deprivation test*) temelji se na indukciji dehidracije putem nadziranog uskraćivanja

vodje kako bi se analizirala koncentracijska sposobnost bubrega (23). Kako kod pacijenata s dijabetesom insipidusom postoji visok rizik od nekontrolirane dehidracije i rapidne hipernatremije, izvođenje testa je obavezno u bolničkim uvjetima pod strogim nadzorom medicinskog osoblja. Naročito je zahtjevno izvođenje kod dojenčadi i male djece zbog potrebnog perioda gladovanja i žeđanja (24).

Test se provodi u dvije faze:

Faza I. uključuje uskraćivanje vode kako bi se izazvala maksimalna dehidracija i izmjerila maksimalna osmolalnost urina postignuta endogenom stimulacijom ADH-a.

Faza II. uključuje primjenu sintetskog analoga ADH-a (dezmopresina), a ponovnim mjerenjem osmolalnosti urina dijagnostički se razlikuje centralni DI (gdje dramatično poraste) od nefrogenog DI (gdje osmolalnost ne raste jer je osnovni poremećaj u bubrežnoj sposobnosti odgovora na ADH).

Tijekom provođenja testa nužno je kontrolirati vitalne parametre, tjelesnu masu, serumsku koncentraciju natrija te osmolalnost seruma i urina. Test se prekida ako je gubitak tjelesne mase veći od 3-5 % u odnosu na inicijalnu, serumska osmolalnost je iznad 295-300 mOsm/kg, javlja se simptomatska dehidracija ili nastupi nepodnošljiva žeđ (25).

Ključ interpretacije leži upravo u usporedbi promjene osmolalnosti urina i plazme nakon uskraćivanja i nakon primjene dezmopresina, a detaljno je prikazan u Slici 2.

Potencijalna dijagnostička alternativa testu žeđanja je kopeptin, prekursor ADH, iako mjerenje njegove koncentracije u pedijatrijskoj populaciji još nije u rutinskoj upotrebi (26).

ZAKLJUČAK

Poliurija u dječjoj dobi rijetka je, ali potencijalno opasna klinička pojava koja zahtijeva sistematičan dijagnostički pristup prikazan u ovom radu. Prvi i kritični korak jest brza kvantifikacija poliurije i isključenje sekundarnih metaboličkih uzroka (osmotske diureze) putem inicijalne laboratorijske obrade.

Klinički *red flag* za općeg pedijatra je nalaz održane diureze kod klinički evidentno dehidriranog djeteta, što zahtijeva hitnu daljnju dijagnostičku obradu.

Nakon isključenja sekundarnih uzroka, obrada neizostavno prelazi na funkcionalno testiranje čiji je cilj definitivna diferencijacija dijabetesa insipidusa (DI) od primarne polidipsije (PP). Test žeđanja, uz interpretaciju osmolalnosti urina nakon uskraćivanja i nakon primjene dezmopresina, ostaje bitan korak za postavljanje definitivne dijagnoze (kao što je detaljno prikazano u Slici 2).

Pravilna, korak-po-korak primjena algoritma ključna je jer neispravna dijagnoza kao i odgođeno liječenje, mogu dovesti do rapidnih, po život opasnih elektrolitskih disbalansa i trajnih neuroloških oštećenja kod djece.

Skraćenice:

ABS	– acido-bazni status
DM1	– šećerna bolest tip 1, prema lat. Diabetes mellitus tip 1
DI	– dijabetes insipidus
PP	– primarna polidipsija

AQP2 – akvaporin 2

ADH – antidiuretski hormon

KBB – kronična bubrežna bolest

CDI – centralni dijabetes insipidus

NDI – nefrogeni dijabetes insipidus

LITERATURA

1. Garima MS, Rao C. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:S180–7.
2. Huynh T, Signal D, Christ-Crain M. Paediatric perspectives in the diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;101:580–92.
3. Peters AM, Gordon I, Sixt R. Normalization of glomerular filtration rate in children: body surface area, body weight or extracellular fluid volume? *J Nucl Med* 1994;35:438–44.
4. Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. 1156 str.
5. Hochberg AL, editor. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Basel: Karger; 2023.
6. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702–5.
7. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY-L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23:1160–74.
8. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022;328:1624–36.
9. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:626–37.
10. Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, urednici. *Pediatric Nephrology*. 8. izd. Cham (Švicarska): Springer International Publishing; 2022.1072.-1081. str.
11. Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, urednici. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3. izd. Boca Raton (FL): CRC Press; 2017. 255–76
12. Ridgway A, Cotterill N, Dawson S, Drake MJ, Henderson EJ, Huntley AL, et al. Nocturia and chronic kidney disease: Systematic review and nominal group technique consensus on primary care assessment and treatment. *Eur Urol Focus* 2022;8:18–25.
13. Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the Pediatric Patient: Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1407–16
14. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D. Central diabetes insipidus. *Nagoya J Med Sci* 2016;78:349–58,
15. Duicu C, Pitea AM, Săsăran OM, Cozea I, Man L, Bănescu C. Nephrogenic diabetes insipidus in children (Review). *Exp Ther Med* 2021;22:746.

16. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus (In collaboration with The). *Am J Med* 1998;105:431–42.
17. Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996;270:F657–68.
18. Nigro N, Grossman M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2018;48:244–53.
19. Gubbi S, Shahid M, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic tests for diabetes insipidus. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/>
20. Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, Suter-Widmer I, Arici B, Bally M, et al. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:492–9.
21. Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the pediatric patient: Central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1407–16.
22. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: ‘The Co-MED Study’. *Clin Endocrinol* 2017;86:456–62
23. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus - diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* 2012;77:69–84.
24. Sousa CD, Nardoque BGP, Aragon DC, Moreira AC, Sarti de Paula MTA, Elias PCL, et al. Water deprivation test in children: challenging but still necessary for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2025;329:R692–702.
25. Wong LM, Man SS. Water deprivation test in children with polyuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:869–74.
26. Huynh T, Signal D, Christ-Crain M. Pediatric perspectives in the diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;101:580–92.

Adresa za dopisivanje:

Matea Crnković Ćuk, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb,
Klaićeva 16, 10000 Zagreb

e-mail: mateacrnkovic2207@gmail.com

SUMMARY

Polyuria - cause or consequence - systematic diagnostic algorithm in the pediatric population

Matea Crnković Ćuk

Polyuria is excessive urine output, which in children is defined as urine production of more than 4 ml/kg/hour or more than 2 l/m² of body surface area over 24 hours.

Aim: The aim of this review is to present a systematic algorithm for the etiological workup of polyuria in children. The focus is on the rapid exclusion of secondary metabolic causes and the correct triage placement of polyuria into one of the clinical categories: secondary metabolic sign, urinary concentrating disorder, or consequence of excessive fluid intake.

Methods: The work is based on a systematic analysis and synthesis of relevant medical literature, including clinical guidelines, textbooks, and scientific papers. Clinical and pathophysiological knowledge in pediatrics was used to establish a structured diagnostic protocol. Emphasis is placed on triage: quantification of polyuria, assessment of volume status, and interpretation of initial laboratory work-up (glucose, electrolytes, calcium, renal function). For the final differentiation of primary disorders, functional testing, i.e., the thirst test, is used.

Results: Polyuria is often a secondary sign of osmotic diuresis caused by metabolic disorders such as hyperglycemia (diabetes mellitus 1, DM1), hypercalcemia, and hypokalemia. If these causes are excluded, polyuria passes into the domain of primary disorders of urine concentration, predominantly Diabetes Insipidus (DI) or Primary Polydipsia (PP). Definitive diagnosis of DI (central versus nephrogenic) is established by thirst test and change in urine osmolality upon administration of desmopressin. Key differential findings include hypernatremia and high plasma osmolality in DI and euvolemia/mild hyponatremia in PP.

Conclusion: A systematic, step-by-step approach to the diagnosis of polyuria is essential in pediatrics. It is essential to first treat acute dehydration and urgently rule out secondary metabolic causes, while a functional thirst test is essential for the final etiological diagnosis of DI or PP. Proper application of the diagnostic algorithm ensures a correct diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: POLYURIA; POLYDIPSIA; DIABETES INSIPIDUS; HYPERNATREMIA; DIURESIS

Procjena zahvaćenosti krvožilnog sustava u djece s hiperkolesterolemijom

Višnja Tokić Pivac¹, Marin Petković², Maja Vugrinec Mamić¹, Jakov Mamić³

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH) je čest nasljedni poremećaj koji uzrokuje rani razvoj ateroskleroze i povećava rizik od preuranjene kardiovaskularne bolesti.

Djeca s heterozigotnom FH-om već u dobi od 6–8 godina pokazuju povećanu debljinu intime-medije karotidnih arterija (cIMT) u usporedbi sa zdravom braćom i sestrama, što potvrđuje rani nastanak subkliničkih promjena. Endotelna disfunkcija, koja se može detektirati prije strukturnih promjena, korelira s cIMT-om i predstavlja važan rani marker vaskularnog oštećenja. Krutost arterija, mjerena brzinom pulsnog vala (PWV), sa cIMT-om, pokazuje neovisnu prognostičku vrijednost za kardiovaskularne događaje, čak i kada se kontroliraju tradicionalni čimbenici rizika poput kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C).

Kod homozigotne FH aterosklerotske promjene nastaju već u najranijoj dobi pa je opravdano rano korištenje slikovnih metoda (ultrazvuk, magnetska rezonancija, angiografija) kompjutoriziranim tomografijom radi otkrivanja aterosklerotskih promjena i praćenja učinka terapije.

cIMT se pokazao najvalidnijim i najčešće korištenim markerom u pedijatrijskoj populaciji, a rana intervencija statinima može poboljšati endotelnu funkciju i usporiti progresiju vaskularnih promjena. Međutim, heterogenost metoda mjerenja naglašava potrebu za dosljednijom standardizacijom i longitudinalnim studijama.

FH u dječjoj dobi predstavlja jedinstvenu priliku za intervenciju u ranoj fazi aterosklerotskog procesa. Neinvazivne metode procjene subkliničke ateroskleroze imaju ključnu ulogu u ranom otkrivanju vaskularnih promjena, donošenju odluke o započinjanju terapije i praćenju njezine djelotvornosti, čime se djeci s FH može osigurati dugoročno zdravlje i smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Ključne riječi: HIPERLIPOPROTEINEMIJA TIPA 2A; DIJETE; DEBLJINA KAROTIDNE INTIME-MEDIJE; ANALIZA PULSNOG VALA; ATEROSKLEROZA

UVOD

Obiteljska hiperkolesterolemija (engl. *familial hypercholesterolaemia*, FH) je relativno čest nasljed-

ni poremećaj, koji se javlja u jedne od 250 osoba, a prirodni tijek bolesti obilježava rani razvoj kardiovaskularne bolesti (1). Prema stratifikaciji rizika za preuranjenu koronarnu bolest kod pedijatrijskih

¹Zavod za pedijatrijsku nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, kardiologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju s dnevnom bolnicom, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3b, 10 000 Zagreb

³Klinička bolnica Dubrava, Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom, homozigoti pripadaju skupini visokog rizika, dok su heterozigoti klasificirani u skupinu umjerenog rizika (2). Međutim, ako se FH kod heterozigota otkrije u ranoj životnoj dobi i pravodobno liječi, osobe s ovom dijagnozom mogu imati očekivani životni vijek usporediv sa zdravom populacijom. Dijagnoza se postavlja na temelju povišene razine kolesterola lipoproteina male gustoće (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) te pozitivne obiteljske anamneze povišenog kolesterola, prijevremene koronarne bolesti i/ili nalaza genetskog testiranja.

Djetinjstvo je razdoblje u kojem postoji najveći potencijal preventivnog djelovanja, što naglašava važnost probira u toj dobi. Dijagnoza se postavlja ako je LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL), ili ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) uz obiteljsku anamnezu rane koronarne bolesti i/ili visoke razine kolesterola kod jednog od roditelja. Ako je kod roditelja potvrđena genetska mutacija, dijete se smatra oboljelim ako ima LDL-C ≥ 3.5 mmol/L (130 mg/dL) (3). U obiteljima se preporučuje kaskadni probir kombiniranjem kliničkih i genetskih metoda. Kod djece se testiranje savjetuje od pete godine života, a kod sumnje na homozigotnu bolest (engl. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) i ranije. Temelj liječenja heterozigotne FH (engl. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) su zdrave životne navike te primjena statina, koja se obično započinje između osme i desete godine života. Ciljana razina LDL-C kod djece starije od 10 godina je < 3.5 mmol/L (130 mg/dL), dok se kod mlađe djece nastoji postići smanjenje od 50 % u odnosu na početnu vrijednost, osobito ako su prisutni dodatni rizični čimbenici poput vrlo visokog LDL-C, povišenog lipoproteina(a), obiteljske anamneze rane koronarne bolesti ili drugih kardiovaskularnih rizika. Sve navedeno treba pažljivo odvagati u odnosu na moguće dugoročne nuspojave terapije. Ipak, rano otkrivanje i početak optimalnog liječenja već u djetinjstvu mogu dati desetljeća zdravog života djeci i mladima s FH-om (3).

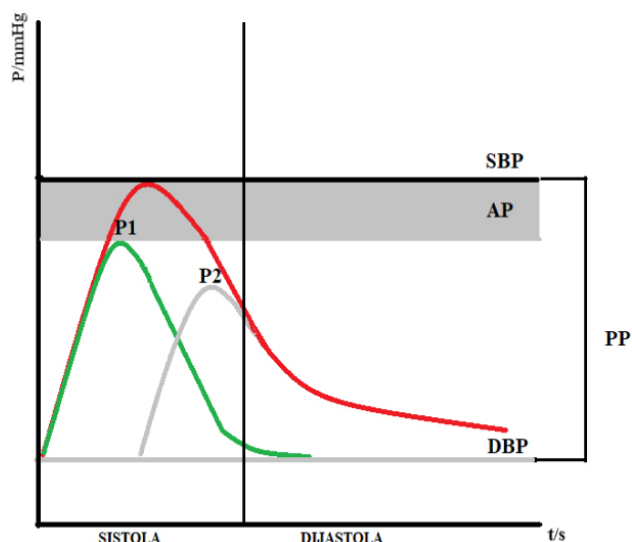
U Hrvatskoj je 2023. godine započeo probir na FH koji se provodi tijekom obaveznog sistematskog pregleda pri upisu djece u prvi razred osnovne škole. Tijekom pregleda mjeri se vrijednost ukupnog kolesterola, a ciljana skupina obuhvaća svu

djecu koja se upisuju u osnovnu školu. Ako se kod djeteta utvrdi povišena vrijednost ukupnog kolesterola, školski liječnik ga upućuje na daljnju dijagnostičku obradu pedijatru. Kada se potvrdi FH u probir se uključuju roditelji te braća i sestre, čime se omogućuje rano otkrivanje bolesti unutar obitelji (4).

Patofiziološki mehanizmi razvoja ubrzane ateroskleroze kod hiperkolesterolemije

Ateroskleroza je kronični, progresivni upalni proces koji zahvaća srednje i velike arterije, a hiperkolesterolemija, osobito povišeni LDL-C, ključni je čimbenik rizika koji pokreće i ubrzava ovaj proces. Visoke razine LDL-C dovode do penetracije LDL-čestica u subendotelni prostor arterijske stijenke. LDL se oksidira pod utjecajem reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *reactive oxygen species*, ROS), što uzrokuje aktivaciju endotelnih stanica. Aktivirani endotel počinje izlučivati adhezijske molekule – molekulu adhezije vaskularnih stanica-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (engl. *intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) te E-selektin, koje privlače monocite i T-limfocite iz cirkulacije. Monociti ulaze u intimu arterije i diferenciraju se u makrofage. Makrofagi fagocitiraju oksidirani LDL putem “scavenger” receptora (npr. CD36, SR-A), stvarajući pjenaste stanice – lipidima bogate stanice koje se nakupljaju u stijenci arterije. Karakteristika “scavenger” receptora je da, za razliku od klasičnih LDL receptora, nastavljaju unositi oksidirani LDL-C čak i kada je stanica već zasićena. T-limfociti dodatno pojačavaju upalni odgovor izlučujući citokine poput interferona- γ (IFN- γ) i interleukina-2 (IL-2), koji aktiviraju makrofage i potiču daljnju upalu.

Pjenaste stanice, zajedno s glatkim mišićnim stanicama koje migriraju iz medije, stvaraju masne pruge – najraniji oblik aterosklerotske lezije. Glatke mišićne stanice proliferiraju i izlučuju ekstracelularni matriks (kolagen, elastin), stvarajući fibroznu kapu oko lipidne jezgre. Plak se postupno povećava te sužava lumen arterije, ometajući protok krvi. Plakovi s tanjom fibroznom kapom i velikom lipidnom jezgrom sklone su rupturi, što izlaže trombogenu komponente krvi, aktivira trombocite i koagulacijski sustav, s posljedičnim stvara-



Kratice: AP - povećani sistolički tlak (engl. *augmentation pressure*), PP - pulsni tlak (engl. *pulse pressure*); DBP - dijastolički arterijski tlak (engl. *diastolic blood pressure*); P1 - prva komponenta vala, anterogradni val koji nastaje kontrakcijom lijeve klijetke i širenjem krvi u aortu; P2 - druga komponenta vala, reflektirani val koji nastaje kada se pulsni val odbije od periferne vaskularne rezistencije i vrati prema srcu; SBP - sistolički arterijski tlak (engl. *systolic blood pressure*).

Slika 1. Pulsni val u aorti

njem tromba te infarktomiokarda, moždanim udarom ili perifernim vaskularnim komplikacijama, ovisno o lokalizaciji.

Lipoprotein(a) dodatno pojačava aterogeni potencijal jer nosi oksidirane fosfolipide i inhibira fibrinolizu. C-reaktivni protein (CRP) i drugi markeri sistemske upale često su povišeni kod aktivne ateroskleroze (5). Trajno povišeni LDL-C kod neliječene FH ubrzava sve navedene procese. Stoga neliječeni bolesnici s HeFH-om imaju otprilike 10–20 puta veći rizik za preuranjenu koronarnu bolest. Taj je rizik moguće reducirati pravovremenim prepoznavanjem i liječenjem bolesti (6, 7). Hiperkolesterolemija otkrivena u dječjoj i adolescentnoj dobi stoga predstavlja priliku za intervenciju na početku patofiziološke kaskade, kada je proces ateroskleroze još reverzibilan.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Iako su u fokusu ovog rada prije svega djeca s HeFH-om, važno je dotaknuti se i bolesnika s HoFH, u kojih je za klinički ishod izuzetno važna rana dijagnoza i liječenje. Dijagnostički i terapijski postupci kod HoFH značajno se razlikuju od onih u heterozigotnoj FH zbog težine kliničke slike.

Prema preporukama Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society, EAS*) iz 2023. godine, a s obzirom na klinički evidentne aterosklerotske promjene već u najranijoj dobi, opravdano je koristiti širok raspon slikovnih dijagnostičkih metoda (8). Rana slikovna dijagnostika može pomoći u otkrivanju mekih plakova pogodnih za intervenciju te asimptomatske ateroskleroze.

Kako polivaskularna subklinička ateroskleroza može biti prisutna u koronarnim, femoralnim i karotidnim vaskularnim područjima, slikovna dijagnostika predstavlja važan alat u upravljanju bolešću kada je dostupna i lako izvediva. Karotidni plak, a ne samo povećana debljina intime-medije karotidne arterije, smatra se pokazateljem ranog stadija ateroskleroze. Kvantitativno mjerenje karotidnog plaka trodimenzionalnim ultrazvukom pouzdano je za praćenje napredovanja bolesti i djelotvornosti terapije. Magnetska rezonancija visoke rezolucije (engl. *magnetic resonance imaging, MRI*) pokazala se korisnom u otkrivanju tromboze i plakova bogatih lipidima u karotidnim arterijama.

Bolesnici s HoFH-om trebaju proći ehokardiografski pregled srca i aorte na početku liječenja te jednom godišnje nakon toga. Angiografija kompjutoriziranom tomografijom (engl. *computed tomography, CT*) treba se obaviti barem jednom nakon treće godine života jer omogućuje pravovremenu detekciju koronarne ostijalne stenozе (koja može biti bez simptoma) i stenozе aorte. Kontrolna CT angiografija provodi se prema kliničkoj potrebi. U djece interval praćenja ovisi o početnom stadiju bolesti, stupnju sniženja LDL-C parametra, riziku od zračenja i troškovima. Rizik od zračenja obično je manji kod novijih CT uređaja i protokola snimanja. Procjena koronarnog kalcija manje je pouzdana kod mlađih pacijenata jer plakovi još možda nisu značajno kalcificirani.

Invazivna koronarna angiografija indicirana je kod bolesnika koji imaju simptome i/ili znakove koji upućuju na ishemiju ili poremećaj funkcije zalistačka. Aterosklerotsko opterećenje aorte može se procijeniti s pomoću MRI ili transezofagealne ehokardiografije. Pažljivo provođenje elektrokardiografskog ili nuklearnog testa opterećenja može se koristiti za otkrivanje ishemije. Rezerva koronarnog protoka, određena neinvazivno eho-

kardiografijom, također se koristi za procjenu rizika. Testovi pod opterećenjem trebaju se provoditi tek nakon isključenja koronarne ostijalne stenozе ili izražene stenozе aorte (8).

Evaluacija pretkliničke ateroskleroze

Danas su dostupne dijagnostičke metode kojima se može evaluirati pretklinička ateroskleroza, prije svega procijeniti endotelna funkcija, zatim izmjeriti krutost arterija, debljina intime-medije karotidnih arterija (engl. *carotid intima-media thickness*, cIMT) te kalcijski indeks, koji je neovisni prediktor kardiovaskularnih događaja. Koronarnom CT angiografijom otkrivaju se koronarni plakovi, što je značajno povezano s rizikom budućih koronarnih događaja (9, 10).

Procjena endotelne funkcije

Jedna od metoda za procjenu endotelne funkcije je širenje posredovano protokom (engl. *flow-mediated dilation*, FMD). Radi se o ultrazvučnoj tehnici kojom se mjeri sposobnost arterija da se prošire kao odgovor na povećan protok krvi (najčešće na ruci). Najprije se mjeri osnovni promjer arterije, a zatim se manžeta napuhuje na 50 mmHg iznad sistoličkog tlaka i drži pet minuta kako bi se izazvala ishemija. Ultrazvuk bilježi promjenu promjera arterije svakih 2–10 sekundi tijekom 90–120 sekundi. Normalno se arterija proširi za više od 6 % (11).

Mjerenje indeksa reaktivne hiperemije (engl. *reactive hyperemia index*, RHI) još je jedna tehnika procjene endotelne funkcije, kod koje pletizmograf bilježi promjene u protoku krvi nakon razdoblja ishemije izazvane orukvicom na nadlaktici napuhnutom na suprasistolički tlak u trajanju od pet minuta. Fotopletizmograf ima svjetlosne senzore koji mjere promjene u refleksiji svjetlosti. Normalno je omjer protoka krvi prije i nakon ishemije veći od 2,1 (12).

Parametri endotelne funkcije uključuju i dušikov oksid (engl. *nitric oxide*, NO), endotelin-1 te adhezijske molekule: VCAM-1 i ICAM-1 (13). Endotelna funkcija praćena je kod djece s HeFH-om, a dobiveni podaci su pokazali da endotelna disfunkcija nastaje postupno već u dječjoj dobi. Iako se rezultati početnog ispitivanja nisu razlikovali između djece s HeFH-om i kontrolne skupine ispitanika (srednja dob 9,71 godina), razlika se počela poka-

zivati tijekom prospektivnog praćenja te se endotelna funkcija u iduće četiri godine pogoršala kod 54 % ispitanika (14). Endotelna disfunkcija pretходи strukturnim promjenama na arterijama uzrokovanim aterosklerozom (15). Još 2002. godine de Jongh i suradnici su na temelju ispitivanja na 50 djece s HeFH-om (dob 9–18 godina) i 19 zdravih kontrola, procjenjujući endotelnu funkciju s pomoću FMD-a brahijalne arterije prije i nakon osam tjedana terapije simvastatinom, prvi pokazali da statinska terapija može poboljšati endotelnu funkciju kod djece s FH-om, što podupire važnost rane intervencije u prevenciji aterosklerotskih promjena (16).

Mjerenje krutosti arterija

Krutost arterija je mehaničko svojstvo arterijske stijenke suprotno elastičnosti, odnosno odnos naprežanja (sila po jedinici površine) i deformacije (promjene oblika pod djelovanjem te sile). Radi se o intrinzičnoj karakteristici tkiva, odnosno pojedinih sastavnica. Neovisni je čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, a promjene u krutosti arterija nastaju prije klinički manifestne bolesti. Krutost arterija ima jaku prediktivnu vrijednost za vaskularne incidente i mortalitet (17,18).

Najčešće korištene tehnike mjerenja krutosti arterija su aplanacijska tonometrija, oscilometrija, ultrazvučno mjerenje, MR, CT te invazivna angiografija. Temelj mjerenja krutosti arterija kod slikovnih metoda je mjerenje lokalnih promjena na arterijskoj stijenci, kao što su promjene promjera i distenzibilnost, a invazivno se može izmjeriti i tlak u arteriji. CT-om se vizualiziraju i kalcifikacije stijenki.

Osnova za mjerenje kod oscilometrijskih metoda i aplanacijske tonometrije je brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV). PWV kroz aortu može se mjeriti i MRI-om (19, 20). Povezanost između PWV-a i krutosti arterija opisuje Moens-Kortewegova jednadžba: $PWV = \sqrt{Eh / (2\rho r)}$, gdje E (din/cm²) označava Youngov modul elastičnosti, H (cm) debljinu stijenke, r (cm) luminalni radijus arterije, a ρ (g/cm³) masenu gustoću krvi. Prema tome, jednadžba pokazuje da je PWV proporcionalan kvadratnom korijenu krutosti stijenke (21).

Kao primjer metode procjene krutosti arterija mjerenjem PWV-a opisuje se oscilometrijska me-

toda uz pomoć uređaja Arteriograph (Tensio-med), dostupna u svakodnevnom kliničkom radu na Klinici za dječje bolesti Zagreb, a koja je validirana pokazujući odličnu korelaciju s invazivnim i drugim neinvazivnim metodama (22–24). Radi se o metodi za neinvazivno mjerenje krutosti arterija, s posebnim naglaskom na procjenu PWV-a i centralnog sistoličkog tlaka (engl. *systolic blood pressure in aorta*, SBPao).

Mjerenje se provodi pomoću orukvice postavljene na nadlakticu, slično klasičnom mjerenju arterijskog tlaka. Tijekom postupka, manžeta se napuhuje iznad sistoličkog tlaka zatvarajući brahijalnu arteriju, koja postaje svojevrsna membrana na kojoj se registriraju oscilacije tlaka kao posljedica širenja pulsog vala kroz arterijski sustav (24). Uređaj detektira dva ključna vala: prvi je direktni pulsni val koji dolazi iz lijeve klijetke, dok je drugi reflektirani val koji se vraća iz periferije s mjesta najveće razlike u impedanciji. Impedancija je fizikalna veličina koja uključuje otpor protoku, elastičnost stijenke i inerciju krvi. Najveća razlika u impedanciji, a time i mjesta najveće refleksije pulsog vala, nalaze se na mjestima bifurkacija, prijelazu iz elastičnih u mišićne arterije, naglih promjena promjera (stenoze, aneurizme) i kalcifikacije stijenke.

Vrijeme između dolaska ova dva vala, tzv. vrijeme povratka (engl. *return time*, RT), koristi se za izračun PWV-a. Udaljenost između aorte i mjesta refleksije procjenjuje se na temelju visine ispitanika (mjeri se udaljenost između juguluma i simfize), a PWV se izračunava na temelju omjera te udaljenosti (koja predstavlja polovicu prijednog puta reflektiranog vala) i vremena potrebnog za povratak vala.

Osim PWV-a, Arteriograph omogućuje procjenu dodatnih parametara poput aortnog augmentacijskog indeksa (engl. *augmentation index*, Aix), SBPao-a te sistoličkog i dijastoličkog brahijalnog arterijskog tlaka. Automatizirana programska podrška omogućuje da mjerenje traje svega nekoliko minuta, što ga čini pogodnim za primjenu kod djece (24).

Na temelju metaanalize iz 2019. godine koja je uključila 317 odrasla bolesnika s FH-om i 244 kontrolna ispitanika PWV nije bio značajno promijenjen kod bolesnika s FH u usporedbi s kontrolnim ispitanicima s normalnom razinom kolesterola u

serumu (ponderirana srednja razlika – WMD (engl. *weighted mean difference*): 0,17 m/s; 95 % interval pouzdanosti – CI (engl. *confidence interval*): –0,31 do 0,65; $p = 0,489$; $I^2 = 80,15$ %) (25). Međutim, dostupne manje studije na dječjoj populaciji nisu u suglasju s rezultatima ove metaanalize, već su pokazale povišenu krutost arterija te viši augmentacijski indeks kod djece s hiperkolesterolemijom u odnosu na zdrave vršnjake (26–29).

Mjerenje debljine intime-medije karotidnih arterija

cIMT je neovisni prediktor budućih kardiovaskularnih događaja, kao što su infarkt miokarda i moždani udar, a korelira s ukupnim opterećenjem lipidima te sustavnom upalom. Koristan je u stratifikaciji rizika i procjeni potrebe za ranom intervencijom i liječenjem (30–32).

cIMT se izvodi ultrazvučnim aparatom u B-modu, koristeći visokofrekventnu linearnu sondu. Ispitanik leži na leđima s lagano zabačenom glavom i okrenutom suprotno od strane koja se mjeri, a sonda se postavlja uzdužno na zajedničku karotidnu arteriju, otprilike jedan centimetar proksimalno od bifurkacije. Debljina intime-medije određuje se na udaljenom zidu arterije, gdje su granice između slojeva najjasnije vidljive, mjerenjem udaljenosti između unutarnje granice intime (lumen–intima) i vanjske granice medije (medija–adventicija). Obično se uzima prosjek više mjerenja na obje strane ili se mjerenje provodi uz pomoć posebne programske podrške s djelomičnom automatizacijom u segmentima bez aterosklerotskih plakova, kako bi se dobila pouzdana vrijednost. Metoda je pogodna za primjenu u pedijatrijskoj populaciji budući da je jednostavna, brza i reproducibilna (33, 34).

Postoji veći broj studija na temelju kojih su dostupne referentne vrijednosti za cIMT kod djece, adolescenata i mladih odraslih. Podaci se značajno razlikuju, ponajviše ovisno o uređaju i načinu mjerenja, budući da je jedan dio vrijednosti dobiven manualnim mjerenjem, dok su druge dobivene uz pomoć programskih podrški (33, 35, 36). Prema Mannheim konsenzusu, 75. percentil treba se smatrati graničnom vrijednošću koja razdvaja normalne od povećanih vrijednosti cIMT-a (37). Međutim, nedavni pregledni rad Morettija i su-

radnika naglašava veliku heterogenost dostupnih podataka vezanih uz mjerenje cIMT-a kod djece, što je posljedica različitih metoda mjerenja (B-mode vs. RF echo-tracking), različitih ultrazvučnih uređaja i programske podrške te različitih definicija mjernih točaka (zajednička karotidna arterija vs. bifurkacija). Ne treba zaboraviti i etničku heterogenost populacija među studijama te nedostatak standardizacije, budući da mnoge studije nisu u potpunosti slijedile tehničke preporuke iz Mannheim konsenzusa (38, 39). Populacija kod koje su publicirane referentne vrijednosti najbliža hrvatskoj je slovenska, no pri usporedbi s našim rezultatima mjerenja također treba imati na umu razlike u programskoj podršci uređaja (35).

Djeca s FH-om počinju pokazivati razliku u debljini cIMT-a već u dobi od 6–8 godina, s višim vrijednostima u usporedbi sa zdravom braćom i sestrama (39). Ista skupina autora pokazala je kako se ta razlika u usporedbi s braćom i sestrama smanjuje deset godina nakon dosljedne primjene statina (40). Da rana intervencija statinom u djece s HeFH-om može imati protektivni učinak na vaskularnu strukturu te da je cIMT koristan marker za praćenje učinka terapije u pedijatrijskoj populaciji s visokim kardiovaskularnim rizikom pokazala je i multicentrična otvorena studija iz 2018 (41). U preglednom radu iz 2024. autori ističu da djeca s FH-om već u ranoj dobi pokazuju znakove razvoja ateroskleroze, a cIMT je najvalidniji i najčešće korišten marker. Međutim, naglašava se potreba za standardizacijom mjerenja i longitudinalnim studijama kako bi se bolje razumio prirodni tijek bolesti i učinak terapije (42).

FH se, prema stavu Radne skupine za kardiovaskularnu prevenciju Europske udruge za pedijatrijsku i kongenitalnu kardiologiju (engl. *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* – AEPC), ubraja u stanja kod kojih se, budući da su vezana uz povećan kardiovaskularni rizik, savjetuje mjerenje cIMT-a u pedijatrijskoj populaciji. Najveći učinak može se postići prezentiranjem rezultata cIMT pregleda djeci i njihovim roditeljima, čime se potiče adherencija na promjene životnog stila i farmakološku terapiju. Nadalje, terapijske strategije mogu se optimizirati s ciljem stabilizacije ili reverzije vaskularnih promjena u djece koja pokazuju jasne znakove ranog arterijskog oštećenja ili znakove nagle progresije (33).

ZAKLJUČAK

Djeca s obiteljskom hiperkolesterolemijom pokazuju povećan cIMT već u dobi od 6–8 godina, što potvrđuje rani nastanak subkliničke ateroskleroze. Endotelna disfunkcija, koja se može detektirati prije strukturnih promjena na arterijama i korelira s cIMT-om, dodatno naglašava važnost funkcionalnih testova u ranom otkrivanju vaskularnog oštećenja. Budući da su cIMT i brzina pulsnog vala neovisni čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti i u populaciji djece s povišenim LDL-kolesterolom, njihovo praćenje ima značajnu kliničku vrijednost. Sustavno praćenje subkliničke ateroskleroze može stoga biti ključno u donošenju odluke o pravovremenom započinjanju terapije te u procjeni njezine djelotvornosti tijekom praćenja djece s visokim kardiovaskularnim rizikom.

Skraćenice:

AEPC	– Europska udruga za pedijatrijsku i kongenitalnu kardiologiju (engl. <i>Association for European Paediatric and Congenital Cardiology</i>)
AIx	– augmentacijski indeks (engl. <i>augmentation index</i>)
AP	– povećani sistolički tlak (engl. <i>augmented pressure</i>)
CI	– interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
cIMT	– debljina intime-medije karotidne arterije (engl. <i>carotid intima-media thickness</i>)
CRP	– C-reaktivni protein
CT	– kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i>)
DBP	– dijastolički arterijski tlak (engl. <i>diastolic blood pressure</i>)
FH	– obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
FMD	– širenje posredovano protokom (engl. <i>flow-mediated dilation</i>)
HeFH	– heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoFH	– homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
ICAM-1	– međustanična adhezijska molekula-1 (engl. <i>intercellular adhesion molecule-1</i>)
IFN- γ	– interferon- γ
IL-2	– interleukin-2
LDL-C	– kolesterol lipoproteina niske gustoće (engl. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)

Lp(a)	– lipoprotein(a)
MRI	– magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NO	– dušikov oksid (engl. <i>nitric oxide</i>)
P1	– prva komponenta pulsnog vala, anterogradni val nastao kontrakcijom lijeve klijetke (engl. <i>forward wave</i>)
P2	– druga komponenta pulsnog vala, reflektirani val nastao odbijanjem od periferne rezistencije (engl. <i>reflected wave</i>)
PP	– pulsni tlak (engl. <i>pulse pressure</i>)
PWV	– brzina pulsnog vala (engl. <i>pulse wave velocity</i>)
ROS	– reaktivni kisikovi spojevi (engl. <i>reactive oxygen species</i>)
RT	– vrijeme povratka (engl. <i>return time</i>)
SBP	– sistolički arterijski tlak (engl. <i>systolic blood pressure</i>)
SBPao	– sistolički tlak u aorti (engl. <i>systolic blood pressure in the aorta</i>)
SR-A	– scavenger receptor klase A (engl. <i>scavenger receptor class A</i>)
VCAM-1	– molekula adhezije vaskularnih stanica-1 (engl. <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>)
WMD	– ponderirana srednja razlika (engl. <i>weighted mean difference</i>)

LITERATURA

- Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2578–89.
- de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019;139:e603–34.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2425–37.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2023 [citirano 16. studenog 2025.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/probir-i-rano-otkrivanje-porodicne-hiperkolesterolemije/>
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Sommer Bittencourt M, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:56.
- Bilen O, Pokharel Y, Ballantyne CM. Genetic testing in hyperlipidemia. *Cardiol Clin*. 2015;33:267–75.
- Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:404–5.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–91.
- Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, Alves RIM, Silva PRS, Jannes CE, et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1797–804.
- Tada H, Kawashiri M-A, Okada H, Teramoto R, Konno T, Yoshimuta T, et al. Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2015;115:724–9.
- Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H2–12.
- Karimpour P, May JM, Kyriacou PA. Photoplethysmography for the assessment of arterial stiffness. *Sensors (Basel)* 2023;23:9882.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165–97.
- Bruzzi P, Predieri B, Madeo S, Lami F, Iughetti L. Longitudinal evaluation of endothelial markers in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Acta Biomed*. 2021;92:e2021343.
- Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, Theoharis P, Vakalis K, Moutzouri E, et al. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2014;35:63–70.
- de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ESG, Bakker HD, Kastelein JJP. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2117–21.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.
- Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res*. 2021;128:864–86.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily prac-

- tice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–8.
21. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res* 2015;116:1007–21.
 22. Alivon M, Ong KT, Khettab H, Yanes S, Prunty JF, Bozec E, et al. 6.2 large artery stiffness assessment with arteriograph device. *Artery Res* 2010;4:149.
 23. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008; 26:2001–7.
 24. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28:2068–75.
 25. Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ruscica M, Katsiki N, Banach M, Al Rasadi K, et al. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2019;15:1365–74.
 26. Sadykova D, Galimova L, Slastnikova E, Khabibrakhmanova Z, Guseva N. Arterial stiffness assessment in children with familial hypercholesterolemia. In: *Management of Dyslipidemia*. London: IntechOpen; 2021.
 27. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010;40:250–7.
 28. Tran A, Burkhardt B, Tandon A, Blumenschein S, van Engelen A, Cecelja M, et al. Pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia patients have locally increased aortic pulse wave velocity and wall thickness at the aortic root. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1903–11.
 29. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2070–5.
 30. Willeit P, Tschiderer L, Allara E. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100,667 patients. *Circulation*. 2020;141:639–49.
 31. Ruijter D, Peters HM, Anderson SA. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
 32. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;
 33. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R, et al. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPCC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015;238:380–7.
 34. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111.
 35. Torkar D, Plesnik A, Groselj E, Battelino U, Kotnik T. Carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: normative data and systematic literature review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:591.
 36. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62:550–6.
 37. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290–6.
 38. Moretti J-B, Michael R, Gervais S, Alchourron É, Stein N, Farhat Z, et al. Normal pediatric values of carotid artery intima-media thickness measured by B-mode ultrasound and radiofrequency echo tracking respecting the consensus: a systematic review. *Eur Radiol* 2024;34:654–61.
 39. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114:307–10.
 40. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312:1055.
 41. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study. *Yearb Pediatr Endocrinol*. 2018.
 42. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014;235:299–309.

Autor za dopisivanje:

Marin Petković

Medicinski fakultet u Zagrebu,

Šalata 3b, 10 000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: marin.petkovic4@gmail.com

SUMMARY

Assessment of vascular involvement in children with hypercholesterolemia

Višnja Tokić Pivac, Marin Petković, Maja Vugrinec Mamić, Jakov Mamić

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common hereditary disorder that leads to early development of atherosclerosis and increases the risk of premature cardiovascular disease.

Children with heterozygous FH already show increased carotid intima-media thickness (cIMT) at 6–8 years of age compared with their healthy siblings, confirming the early onset of subclinical changes. Endothelial dysfunction, detectable before structural alterations, correlates with cIMT and represents an important early marker of vascular damage. Arterial stiffness, measured by pulse wave velocity (PWV), together with cIMT, provides independent prognostic value for cardiovascular events, even when traditional risk factors such as low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are considered.

In homozygous FH, atherosclerotic changes occur at a very early age, justifying the use of imaging methods (ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography angiography) for early detection and monitoring of therapeutic effects.

cIMT has proven to be the most valid and widely used marker in pediatric populations, while early statin intervention can improve endothelial function and slow progression of vascular atherosclerotic changes. However, heterogeneity of measurement techniques highlights the need for standardisation and longitudinal studies.

FH in childhood represents a unique opportunity for intervention at the earliest stage of the atherosclerotic process. Non-invasive methods for assessing subclinical atherosclerosis play a crucial role in early detection of vascular changes, guiding therapeutic decisions, and monitoring treatment efficacy, thereby ensuring long-term health and reducing cardiovascular risk in children with FH.

Keywords: HYPERLIPOPROTEINEMIA TYPE 2A; CHILD; CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS; PULSE WAVE ANALYSIS; ATHEROSCLEROSIS

Rano prepoznavanje tumora središnjeg živčanog sustava

Domagoj Buljan, Filip Jadrijević Cvrle, Jasminka Stepan Giljević*

Tumori središnjeg živčanog sustava u djece predstavljaju drugu najčešću skupinu malignih novotvorina nakon akutnih leukemija te su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u pedijatrijskoj onkološkoj populaciji. Riječ je o heterogenoj skupini tumora koji se razlikuju prema histološkim, molekularnim i kliničkim obilježjima. Klinička prezentacija često je nespecifična i ovisi o dobi djeteta te lokalizaciji tumora. Najčešći simptomi uključuju glavobolju, mučninu i povraćanje, poremećaje hoda i koordinacije, epileptičke napadaje, poremećaje vida te kognitivnu i bihevioralnu disfunkciju. U dojenačkoj dobi makrocefalija može biti prvi i jedini znak intrakranijalne patologije. Djeca s neurokutanim sindromima, osobito neurofibromatozom tipa 1 i tuberoznom sklerozom, imaju značajno povećan rizik za razvoj tumora središnjeg živčanog sustava, uključujući gliome optičkog puta i subependimalne astrocitome divovskih stanica. Prepoznavanje ovih sindroma omogućuje pravovremeno praćenje i ranu dijagnostiku potencijalnih komplikacija. Pravodobno prepoznavanje ranih simptoma i znakova presudno je za upućivanje djeteta na neuroradiološku dijagnostičku obradu. Magnetska rezonancija predstavlja metodu izbora u evaluaciji intrakranijalnih lezija zbog svoje visoke rezolucije i sposobnosti razlikovanja parenhimskih struktura. Rana dijagnoza omogućuje optimalno planiranje multimodalnog terapijskog pristupa uključujući kirurško, onkološko i radioterapijsko liječenje čime se značajno poboljšavaju ishodi i smanjuje rizik od trajnih neuroloških oštećenja.

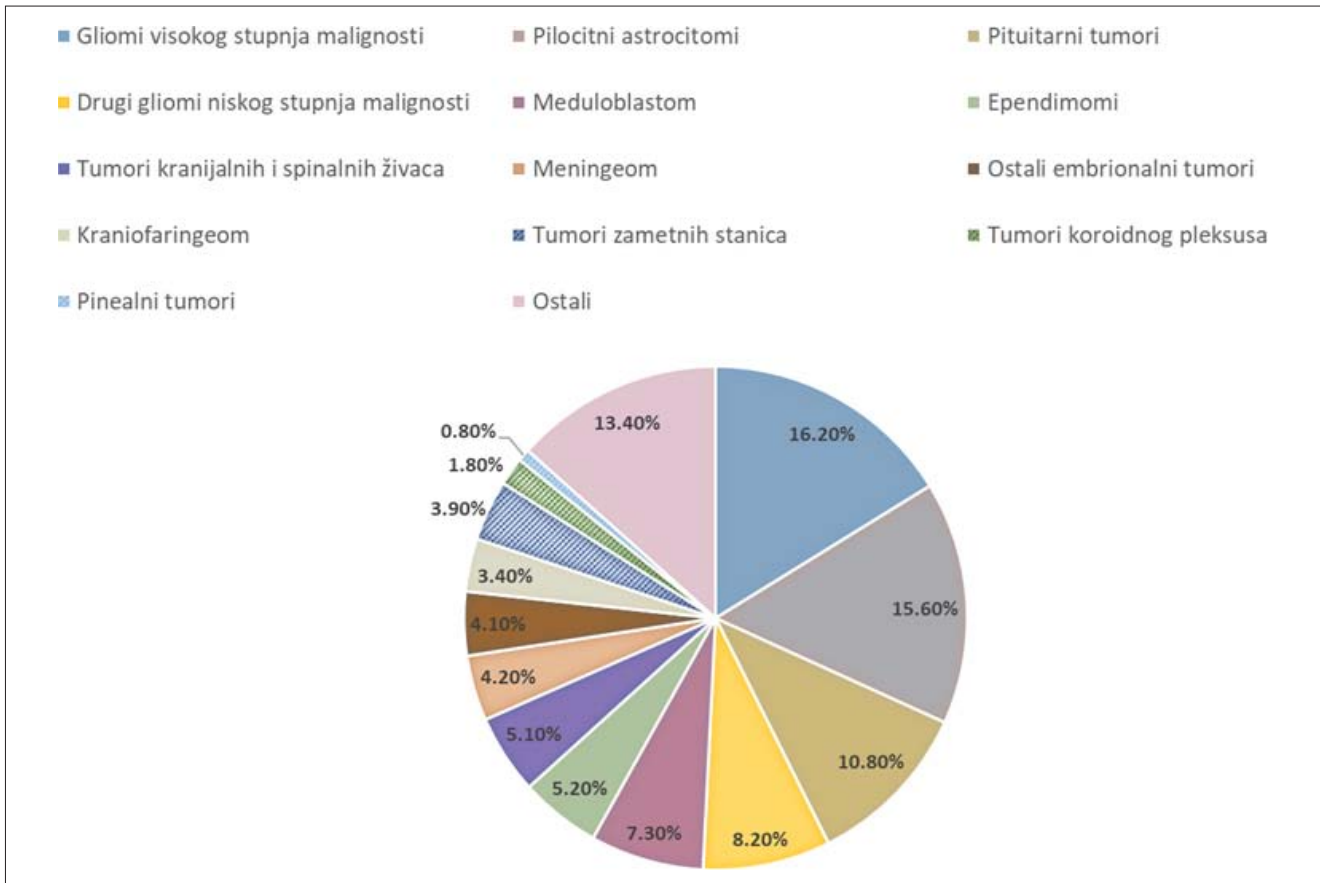
Ključne riječi: GLAVOBOLJA; MAGNETSKA REZONANCIJA; NEUROKUTANI SINDROMI; POVRAĆANJE; NEOPLAZME SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

UVOD

Maligna oboljenja u djece javljaju se u približno jednog od 600 djece mlađe od 19 godina, predstavljajući umjereni zdravstveni rizik usporediv s cerebralnom paralizom, šećernom bolesti i meningitisom (1-3). Među malignim bolestima dječje dobi tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS) zauzimaju visoko drugo mjesto po učestalosti, odmah nakon akutnih leukemija, te su vodeći uzrok kasnih komplikacija liječenja i mortaliteta (4).

Tumori SŽS-a u djece predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koje se klasificiraju prema histološkim i molekularnim obilježjima. Najčešće vrste uključuju glijalne tumore, pri čemu prednjače gliomi visokog stupnja malignosti i pilocitni astrocitom, dok su od embrionalnih tumora najzastupljeniji meduloblastomi (5). Slika 1. prikazuje najčešće tumore SŽS-a u djece. Recentna molekularna klasifikacija dodatno diferencira tumore prema specifičnim genetskim i epigenetskim profilima što omogućava precizniju dijagnozu, strati-

* Zavod za onkologiju i hematologiju „Mladen Čepulić“, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Ilica 197, 10 000 Zagreb



Slika 1. Učestalost tumora središnjeg živčanog sustava.

fikaciju rizika i personalizirani terapijski pristup (6). Takav pristup ne samo da poboljšava točnost dijagnostike, nego i omogućava optimizaciju terapijskih strategija, minimiziranje dugotrajnih nuspojava liječenja te poboljšanje dugoročnog ishoda pacijenata.

Klinička prezentacija tumora SŽS-a često je nespecifična. Početni simptomi uključujući glavobolju i povraćanje te se mogu preklapati s daleko benignijim stanjima kao što je akutni gastroenteritis ili migrenozne atake što otežava ranu detekciju bolesti (7).

Podaci prikupljeni u četiri pedijatrijska neuroonkološka centra tijekom razdoblja od 2004. do 2006. godine pokazali su da je ukupni dijagnostički interval (vrijeme između pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze) varirao od jednog dana do 6,9 godina s medijanom od 3,3 mjeseca. Djeca koja imaju produljeni simptomatski interval vjerojatnije će često već u samim počecima, u usporedbi s onima u kojih je dijagnoza postavljena ranije, imati nepovratne neurološke posljedice te pokazivati izraženije kognitivne deficite u kasnijem životu (8).

Rano prepoznavanje simptoma ključno je za pravovremenu neuroradiološku dijagnostiku i početak multimodalnog liječenja, koje može uključivati neurokiruršku intervenciju, radioterapiju te citostatsko liječenje. Početna dijagnostika zahtijeva sustavnu kliničku evaluaciju - detaljnu anamnezu koja obuhvaća početak, trajanje i progresiju simptoma te detaljan neurološki pregled s procjenom mentalnog statusa, motoričkih i senzoričkih funkcija, refleksa i koordinacije te procjenu vida.

Potvrda postojanja tumorske mase postiže se naprednim slikovnim metodama pri čemu kompjuterizirana tomografija (CT, engl. *computed tomography*) omogućava brzu identifikaciju akutnih promjena, dok magnetska rezonancija (MR) pruža detaljniju analizu lokalizacije, opsega i morfologije tumora.

Kašnjenje u postavljanju dijagnoze značajno povećava rizik od morbiditeta i mortaliteta, smanjuje učinkovitost terapijskih intervencija te može negativno utjecati na dugoročni neurokognitivni ishod (9).

KLINIČKA SLIKA TUMORA SŽS-a

Uzrok nastanka simptoma tumora SŽS-a proizlazi iz djelovanja tumorske mase unutar ograničenog prostora lubanjske šupljine. Patofiziološki mehanizmi uključuju lokalnu invaziju tumorskog tkiva, kompresiju susjednih struktura te porast intrakranijalnog tlaka (IKT) uslijed učinka mase ili opstrukcije protoka cerebrospinalne tekućine što u konačnici dovodi do razvoja hipertenzivnog hidrocefalusa. Kliničke manifestacije tumora SŽS-a u djece često su suptilne i nespecifične, a njihov karakter i intenzitet ovise o dobi bolesnika i lokalizaciji tumora (10, 11). Simptomi često variraju u intenzitetu – njihovo povlačenje, a potom ponovno pojavljivanje ne isključuje mogućnost postojanja tumora mozga. Za napomenuti je kako normalan neurološki status također ne isključuje postojanje intrakranijalne neoplazme (incidentalomi). Incidentalomi SŽS-a u djece predstavljaju slučajno otkrivene lezije, najčešće asimptomatske, koje se uoče prilikom slikovnih pretraga učinjenih iz nespecifičnih razloga; njihova klinička važnost zahtijeva pažljivu procjenu s obzirom na mogućnost neoplastične prirode i potrebu daljnjeg praćenja ili intervencije.

U dojenačkoj dobi nesrašteni kranijalni šavovi omogućuju privremenu kompenzaciju povišenog IKT-a bez neposredne pojave akutnih neuroloških znakova. Posljedično, makrocefalija se najčešće javlja kao prvi, a ponekad i jedini simptom intrakranijalnog patološkog procesa (11). Dodatno, takva dojenčad mogu pokazivati nespecifične simptome poput razdražljivosti, letargije, smanjenog interesa za hranjenje, učestalog povraćanja i slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi. Mučnina i povraćanje česti su početni simptomi i u ostalim dobnim skupinama, nerijetko nespecifični i lako zamjenjivi simptomima uobičajenih sezonskih virusnih infekcija probavnog sustava. U starije djece i adolescenata klinička prezentacija postaje izraženija i specifičnija s pojavom glavobolje, poremećaja hoda i koordinacije te prvog epileptičkog napadaja. Nadalje, mogu se uočiti promjene u ponašanju, poteškoće učenja te smetnje koncentracije, koji nerijetko prethode jasnim neurološkim ispadima.

Novonastala glavobolja predstavlja najčešću kliničku manifestaciju tumora SŽS-a u pedijatrijskoj

populaciji, prisutnu u približno jedne trećine bolesnika. Klasično se opisuje kao jutarnja glavobolja čiji intenzitet može biti ublažen nakon povraćanja što odražava privremeno smanjenje IKT-a. Međutim, tipična prezentacija nije uvijek prisutna jer se glavobolja može manifestirati u različitim dijelovima dana s varijabilnom učestalošću, trajanjem i intenzitetom. Serija slučajeva koja je obuhvatila 200 djece s tumorima SŽS-a pokazala je da su glavobolje nastupale noću ili u ranim jutarnjim satima u 43 bolesnika, tijekom dana ili ranovečernjih sati u njih 15, dok su u preostalih 13 bile kontinuirane (12). Glavobolja se može pojavljivati kao fokalna ili difuzna ovisno o lokalizaciji tumora i karakteru lezije. U ranim fazama bolesti može se pogrešno interpretirati kao migrena ili tenzijska glavobolja, osobito u odsutnosti drugih neuroloških zbivanja. Prisutnost dodatnih simptoma uključujući povraćanje, smetnje vida, nestabilan hod, promjene u ponašanju, pogoršanje školskog uspjeha, poremećaje spavanja i/ili usporeni rast, snažno upućuje na intrakranijalni uzrok (12). Djeca s perzistentnom (kontinuirana ili ponavljajuća glavobolja koja traje dulje od četiri tjedna) ili progresivnom glavoboljom, osobito onom koja se javlja noću ili budi dijete iz sna, zahtijevaju detaljnu kliničku i neuro-radiološku evaluaciju.

Mučnina i povraćanje predstavljaju česte početne simptome tumora SŽS-a u djece neovisno o dobi bolesnika (11). Simptomi su osobito učestali kod lezija smještenih u području stražnje lubanjske jame gdje dolazi do kompresije moždanog debla i sekundarne opstrukcije protoka cerebrospinalne tekućine što rezultira povišenjem IKT-a. U djece s rekurentnom ili perzistentnom mučninom i povraćanjem (trajanje dulje od dva tjedna) potrebno je, osobito kada ne postoji jasan gastroenterološki uzrok, posumnjati na intrakranijalnu patologiju. U većini slučajeva tek pojava dodatnih neuroloških znakova, uključujući nestabilan hod, glavobolju, dvoslike ili parezu kranijalnih živaca, upućuje na prisutnost tumora SŽS-a (13). Pravodobno prepoznavanje i pravilna interpretacija ovih ranih, često suptilnih simptoma ključni su za skraćivanje dijagnostičkog intervala te za optimizaciju ishoda liječenja pedijatrijskih bolesnika s tumorima SŽS-a.

Djeca u koje se uočavaju perzistentna motorička odstupanja, trajanja duljeg od dva tjedna, zahtijevaju

vaju daljnju dijagnostičku obradu. Tumori mozga mogu uzrokovati pogoršanje ili promjenu motoričkih sposobnosti što ponekad može biti vrlo suptilno. Primjeri uključuju promjenu u preferenciji ruke ili noge, kao i gubitak prethodno stečenih vještina poput sposobnosti igranja računalnih igara ili izvođenja finih pokreta. Procjena motoričkog sustava mora uključivati opažanje sljedećih aspekata razvoja: sposobnost sjedenja i puzanja u dojenčadi, hodanje i trčanje, koordinaciju pokreta (primjerice hodanje na petama i prstima), rukovanje malim predmetima, rukopis u djeteta školske dobi. Ataksija i poremećaji koordinacije pokreta česti su nalazi u djece s lezijama u stražnjoj lubanjskoj jami (npr. u djece s dijagnozom meduloblastoma). Početna cerebelarna disfunkcija može biti podmiklog karaktera te se očitovati nespretnošću i/ili pogoršanjem rukopisa. Poremećaj hoda također je čest početni klinički znak u bolesnika s tumorima kralježničke moždine.

U svakog djeteta koje pokazuje perzistentne poremećaje vida (trajanje dulje od dva tjedna) potrebno je razmotriti mogućnost postojanja tumora mozga. Procjena vida mora obuhvatiti sljedeće elemente: reakciju zjenica, vidnu oštrinu, vidno polje (u djece školske dobi), bulbomotoriku, izgled optičkog diska (fundoskopija). Dijete s novonastalim neparalitičkim (konkomitantnim) škiljenjem treba uputiti na ranu oftalmološku procjenu radi isključenja mogućih uzroka, uključujući i one povezane sa središnjim živčanim sustavom. Edem papile vidnog živca posljedica je povišenog IKT-a (Slika 2). Nastaje kada se povišeni IKT prenese na ovojnici vidnog živca. Papiledem je klinički nalaz prisutan u otprilike 10 do 15 % djece s tumorima SŽS-a, a češće se javlja u bolesnika s lezijama stražnje lubanjske jame (11).

Nadalje, epileptički napadaji jedan su od najčešćih simptoma pedijatrijskih tumora mozga, bilo kao inicijalni simptom ili kao simptom koji se pojavljuje tijekom liječenja (11, 14). U meta-analizi koja je obuhvatila početne znakove i simptome pedijatrijskih tumora mozga napadaji su bili peta najčešća klinička manifestacija odmah iza glavobolje, mučnine i povraćanja, poremećaja hoda ili koordinacije te papiledema (14). Ako se u razmatranje uzmu samo supratentorijalni tumori, napadaji su bili druga najčešća klinička prezentacija, odmah iza simptoma povišenog IKT-a, a javljali su se u 38



Slika 2. Edem papile vidnog živca.

% slučajeva (14). Vjerojatnost da se tumor manifestira napadajima ovisi o nekoliko čimbenika uključujući histološki tip tumora i njegovu lokalizaciju. Tumori niskog stupnja malignosti pokazuju veću epileptogenost (15). U pedijatrijskoj seriji od 298 djece s tumorima mozga napadaji su se javljali u 81 % glioneuronalnih tumora, 71 % glioma visokog stupnja malignosti te 80 % oligodendroglioma, dok su bili rijetki u meduloblastomu (8 %) i germinativnim tumorima (11 %) (14). U istoj pedijatrijskoj seriji napadaji su bili češći ako tumor zahvaća moždanu koru (53 %) u usporedbi s onima u središnjoj liniji (18 %) i infratentorijalno lokaliziranim tumorima (9 %) (14). Iako su infratentorijalni tumori rjeđe povezani s napadajima u odnosu na supratentorijalne, napadaji se u tim slučajevima mogu javiti zbog ekspanzivnog učinka tumora, hidrocefalusa ili metastaza, a njihova relativna učestalost doprinosi pojavnosti epileptičkih napadaja u djece s dijagnozom tumora mozga (14). Semiotologija napadaja često je generalizirana, a kada su napadaji fokalni oni mogu, ali i ne moraju, odražavati lokalizaciju tumora (16).

Kranijalne neuropatije poput diplopije, nistagmusa, nemogućnosti abdukcije oka pri pokušaju lateralnog pogleda, pareza ličnog živca, slinjenja te poteškoća s gutanjem upućuju na patologiju u području moždanog debla. Manja djeca često nisu u mogućnosti verbalno izraziti prisutnost diplopije; umjesto toga mogu škiljiti, prekrivati jedno oko rukom ili naginjati glavu na jednu stranu. Parinaudov sindrom označava skup neurooftalmoloških znakova koji su povezani s pinealnim tumorima ili tumorima u području mezencefalona. Tumori u području hijazme često se manifestiraju složenim

gubitkom vidnog polja te smanjenjem vidne oštrine. Lezije koje su smještene posteriornije, u optičkom traktu, obično uzrokuju određeni stupanj hemianopsije.

Tortikolis se često podcjenjuje kao početni simptom tumora SŽS-a. Može se pojaviti kod tumora stražnje lubanjske jame te kod tumora u području vratnog dijela kraljezničke moždine (17). U retrospektivnoj seriji od 54 uzastopna slučaja djece s dijagnozom tumora u području vratnog dijela kraljezničke moždine (21 ispitanik) i tumora stražnje lubanjske jame (33 ispitanika), u njih 22 % tortikolis je bio prvi klinički znak (17). Prosječno vrijeme od pojave tortikolisa do postavljanja dijagnoze iznosilo je 9,6 tjedana. U drugoj studiji tortikolis je zabilježen u 7 % dojenčadi i male djece (mlađe od 4 godine) s dijagnozom tumora mozga, dok je bio rjeđi među starijom djecom i adolescentima (11).

Endokrinološki poremećaji kao što su preuranjeni (ili zakašnjeni) pubertet, dijabetes insipidus (poliurija, polidipsija) ili panhipopituitarizam mogu biti prisutni već u trenutku postavljanja dijagnoze u djece s hijzmatzsko-hipotalamičnim lezijama kao što je kraniofaringeom ili tumori zametnih stanica koji se češće javljaju u adolescenata (18). Preuranjeni pubertetu u muške djece s većom učestalošću može upućivati na intrakranijalno zbivanje nego što je to u djece ženskog spola. Diencefalični sindrom rijetka je posljedica hipotalamičkih tumora, a obilježen je nenapredovanjem na tjelesnoj masi uz izraženu kaheksiju, ali očuvan linearni rast, pojačan apetit i hiperaktivnost (19–21).

TUMORI MOZGA U SKLOPU NEUROFIBROMATOZE TIP I I TUBEROZNE SKLEROZE

Među najčešće neurokutane sindrome ubrajaju se neurofibromatoza tipa 1 (NF1) i tuberozna skleroza (TSC, engl. *tuberous sclerosis complex*). Oba poremećaja su dijelom genetski uvjetovana s autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja te nose značajan rizik za razvoj različitih tumora SŽS-a. S druge strane, u gotovo polovine djece poremećaji mogu nastati sporadično. Djeca s postavljenom dijagnozom NF1 i TSC imaju povećan rizik za razvoj malignih i benignih tumora (22, 23). U NF1 mutacije u genu NF1 na kromosomu 17q11.2 uzrokuju gubitak funkcije neurofibromina, protei-

na koji fiziološki inhibira RAS-MAPK signalni put, što dovodi do povećane stanične proliferacije i tumorogeneze (24). Najčešći tumori u sklopu NF1 su gliomi optičkog puta i hijazme, koji se javljaju u otprilike 15–20 % djece s NF1 (25). Iako su ti tumori obično niskog gradusa (WHO I) mogu uzrokovati progresivni gubitak vida, endokrinu disfunkciju te zahtijevaju redovito praćenje i selektivno liječenje (26). U tuberoznoj sklerozi, uzrokovanoj mutacijama gena TSC1 (kromosom 9q34) ili TSC2 (kromosom 16p13.3), dolazi do disfunkcije proteina hamartina i tuberina, što rezultira aktivacijom m-TOR signalnog puta i razvojem hamartomatoznih lezija u više organskih sustava (27). Najčešći intrakranijski tumori u TSC-u su subependimalni astrocitomi divovskih stanica (SEGA, engl. *subependymal giant cell astrocytoma*), koji se javljaju u 10–15 % bolesnika (28). SEGA najčešće nastaje u području foramina Monro gdje može uzrokovati opstruktivni hidrocefalus, glavobolju, povraćanje, konvulzije i neurokognitivne smetnje. Pravodobno neuroradiološko praćenje i multidisciplinarni pristup ključni su za rano otkrivanje i liječenje tumora u sklopu ovih sindroma, čime se smanjuje rizik od trajnih neuroloških posljedica i poboljšava kvaliteta života bolesnika.

U svakog djeteta u kojega postoji sumnja na tumor SŽS-a, tijekom inicijalne dijagnostike, kliničkog pregleda i uzimanja anamneze, nužno je detaljno razmotriti obiteljsko stablo te opterećenost malignim oboljenjima ili genetskim sindromima. Djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom na tumore mozga, druge solidne tumore ili leukemije imaju povećan rizik za razvoj malignih neoplazmi.

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza tumora SŽS-a temelji se na identifikaciji lezije s pomoću slikovne dijagnostike, koja najčešće obuhvaća CT ili MR. Međutim, sama radiološka obrada nije dostatna za preciznu klasifikaciju tumora. Za postavljanje konačne dijagnoze specifičnog tipa tumora u većini slučajeva nužna je patohistološka analiza uzorka tumorskog tkiva dobivenog neurokirurškim zahvatom ili biopsijom, koja uključuje morfološku procjenu te imunohistokemijsko bojenje radi identifikacije karakterističnih staničnih i molekularnih obilježja (29). Iznimku predstavljaju slučajevi s karakterističnom radiološkom slikom, poput glioma vidnog puta ili

Tablica 1. Indikacije za neuroradiološku slikovnu obradu.

Indikacije	
Simptomi	Komentar
Glavobolja	Perzistentna glavobolja koja uključuje barem jedno od: budi dijete iz sna, javlja se nakon buđenja, javlja se u djeteta mlađeg od 4 godine, povezana je s dezorijentiranošću i konfuzijom; neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Mučnina i povraćanje	Javlja se nakon buđenja (ujutro ili nakon popodnevnog sna); neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Poremećaji vida	Novonastali nistagmus, smanjenje vidnog polja, proptoza, novonastali paralitički strabizam, nalaz papiledema na fundoskopiji ili nalaz atrofije optičkog živca; neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Poremećaji motorike	Regresija motoričkih vještina, žarišna motorička slabost, abnormalnosti hoda i koordinacije, Bellova kljenut bez poboljšanja tijekom četiri tjedna, poteškoće s gutanjem bez prepoznatljivog lokalnog uzroka; neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Konvulzije	Pojava konvulzija (afebrilnih) u djeteta mlađeg od dvije godine, fokalno promijenjen EEG, parcijalna epilepsija, sekundarna generalizacija, epilepsija sa slabim terapijskim odgovorom na prvu liniju antiepileptičke terapije

bifokalnog germinoma, kod kojih se dijagnoza može postaviti na temelju tipičnih neuroradioloških nalaza i kliničkog konteksta. Suvremeni dijagnostički pristupi dodatno obuhvaćaju molekularnu i genetsku karakterizaciju, uključujući analizu genetskih mutacija, fuzijskih gena i kopijskog broja gena te sve češće metilacijsko profiliranje DNA. Metilacijsko profiliranje omogućuje preciznu klasifikaciju tumora na temelju epigenetskog potpisa što je posebno korisno u slučajevima histološki neodređenih ili rijetkih tumora te predstavlja zlatni standard u suvremenoj neuropatološkoj dijagnostici (30–32). Tumori mozga u dječjoj dobi imaju heterogenu kliničku prezentaciju koja ovisi o lokalizaciji i biološkim značajkama tumora te o dobi djeteta. To često rezultira produljenim razdobljem između pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze što je povezano s povećanom stopom morbiditeta, kognitivnim oštećenjima te psihosocijalnim poteškoćama za pacijenta, obitelj i zdravstvene djelatnike (10). Poznavanje normalnih razvojnih stadija ključno je za dijagnosticiranje tumora mozga u dojenčadi i male djece budući da se ovi pacijenti često prezentiraju suptilnim, ne-

specifičnim simptomima. Odluka o provođenju neuroradiološke slikovne obrade temelji se na kliničkoj sumnji da su uočeni znakovi i simptomi posljedica patološkog procesa u SŽS-u, poput tumora mozga, demijelinizacijskih bolesti, vaskularnih malformacija ili drugih neuroloških zbivanja. Indikacije za neuroradiološku obradu prikazane su u Tablici 1. MR mozga omogućuje vrlo visoku razlučivost i superiornu kvalitetu prikaza u odnosu na CT. Ipak, CT se često koristi kao početna slikovna obrada jer je šire dostupna, zahtijeva kraće vrijeme izvođenja pretrage te obično ne zahtijeva primjenu opće anestezije (33). CT je metoda izbora u hitnim situacijama, osobito kod klinički nestabilne djece sa sumnjom na povišen IKT. Međutim, važno je naglasiti da normalan nalaz CT-a u potpunosti ne isključuje postojanje lezije mozga te je, u slučaju sumnje, potrebno upotpuniti dijagnostiku MR-om. Nadalje, MR cijele kralješnice je definitivno metoda izbora u djece sa sumnjom na primarni tumor kralježničke moždine. Potonja pretraga koristi se i u procjeni proširenosti tumora SŽS-a koji imaju sklonost leptomeningealnom širenju (npr. meduloblastom). U usporedbi s CT-om, MR omogućuje detaljniji prikaz parenhimskih struktura te pokazuje veću osjetljivost u detekciji lezija stražnje lubanjske jame, subarahnoidnih prostora i leptomeninga. MR s intravenskim kontrastom (gadolinij) može dodatno pružiti informacije koje upućuju na specifičan tip tumora.

ZAKLJUČAK

Procjena svakog djeteta koje se prezentira simptomima i znakovima koji bi mogli upućivati na tumor SŽS-a mora biti sveobuhvatna i sustavno provedena. Klinički pregled treba obuhvatiti detaljan neurološki status. Neophodno je pažljivo praćenje rasta djeteta, uključujući mjerenje opsega glave u djece mlađe od četiri godine jer makrocefalija može biti jedan od ranih znakova intrakranijalne patologije. Također, procjena pubertetskog statusa ima dijagnostičku vrijednost, osobito u slučajevima sumnje na tumore središnje linije. Pojava specifičnih kombinacija simptoma i znakova, osobito kada su praćene objektivnim neurološkim deficitom poput poremećaja hoda, vida ili koordinacije, trebala bi jasno pobuditi sumnju na moguću prisutnost tumora SŽS-a. Pravovremena neuroradiološka dijagnostička obrada, kada za to postoji jasna klinička indikacija, ima presudnu

ulogu u ranom otkrivanju tumora SŽS-a i procjeni njihove lokalizacije, proširenosti i odnosa prema okolnim strukturama. Primjena suvremenih slikovnih metoda omogućuje preciznu morfološku i funkcionalnu analizu te predstavlja temelj za optimalno planiranje daljnjeg dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

Skraćenice:

- CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)
 IKT – intrakranijalni tlak
 MR – magnetska rezonancija
 NF1 – neurofibromatoza tip I
 SEGA – subependimalni astrocitom divovskih stanica (engl. *subependymal giant cell astrocytoma*)
 SŽS – središnji živčani sustav
 TSC – tuberozna skleroza (engl. *tuberous sclerosis complex*)

LITERATURA

- Cancer Research UK. Cancer Statistics for the UK [Internet]. Cancer Research UK. CRUK; 2022.
- Davison K, Ramsey M. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child* 2003;88:662–4.
- EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873–6.
- Office for National Statistics. Deaths - Office for National Statistics [Internet]. *ONS.gov.uk*. 2017.
- Louis DN, Cancer L, Al E. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: International Agency For Research On Cancer; 2016.
- d'Amati A, Bargiacchi L, Rossi S, Carai A, Bertero L, Barresi V, et al. Pediatric CNS tumors and 2021 WHO classification: what do oncologists need from pathologists? *Frontiers in molecular neuroscience*. 2024;17.
- Cancer: clinical features and management. Section 6.6 in: Warrell D, Cox T, Firth J, Benz E, eds. *Oxford textbook of medicine*, 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2004.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr* 2012;171:87–93.
- Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002;161:663–7.
- Wilne SH, Dineen RA, Dommett RM, Chu TPC, Walker DA. Identifying brain tumours in children and young adults. *BMJ* 2013;347:f5844.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8:685–95.
- Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502.
- Ghandour F, Squassina A, Karaky R, Diab-Assaf M, Fadda P, Pisanu C. Presenting Psychiatric and Neurological Symptoms and Signs of Brain Tumors before Diagnosis: A Systematic Review. *Brain Sciences*. 2021;11:301.
- Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Lodenkemper T. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia*. 2015;56:1599–604.
- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6:421–30.
- Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:86–91.
- Alicja Fařara-Leř, Kwiatkowski S, Maryńczak L, Kawecki Z, Adamek D, Izabela Herman-Sucharska, et al. Torticollis as a first sign of posterior fossa and cervical spinal cord tumors in children. *Child s Nervous System*. 2013;17;30:425–30.
- Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-Pituitary Lesions in Pediatric Patients: Endocrine Symptoms Often Precede Neuro-Ophthalmic Presenting Symptoms. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161:855–863.e3.
- Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, et al. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer* 1998;83:166.
- Pillai MG, A.G. Unnikrishnan, Nair V, Jayakumar RV, Kumar H. Diencephalic Cachexia: A Rare Cause for Failure to Thrive. *The Journal of Pediatrics*. 2005;147:713.
- Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, et al. Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. *Pediatrics* 2005;115:e74
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3.
- Northrup H, Mary Kay Koenig, Pearson DA, Kit Sing Au. Tuberous Sclerosis Complex [Internet]. *Nih.gov. University of Washington, Seattle*; 2018.
- Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15:290–301.
- Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1:

- Consensus statement from the nf1 optic pathway glioma task force. *Annals of Neurology*. 1997;41:143–9.
26. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *Journal of child neurology*. 2018; 33:73–81.
 27. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*. 2015;14:733–45.
 28. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeskar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801–11.
 29. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23.
 30. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol*. 2017;35:23707.
 31. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;555: 469–74.
 32. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016;164: 1060–72.
 33. Matthews PM, Wylezinska M, Cadoux-Hudson T. Novel approaches to imaging brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:609.

Autor za dopisivanje:

Domagoj Buljan, dr. med., univ. spec. med., specijalist pedijatrije
Mobitel: 099/504-9500
E-mail: domagoj.buljan23@gmail.com

SUMMARY

Early recognition of central nervous system tumors

Central nervous system tumors in children represent the second most common group of malignant neoplasms after acute leukemias and are the leading cause of morbidity and mortality in the pediatric oncology population. It is a heterogeneous group of tumors that differ in histological, molecular, and clinical features. The clinical presentation is often nonspecific and depends on the child's age and the localization of the tumor. The most common symptoms include headache, nausea and vomiting, gait and coordination disorders, epileptic seizures, visual disturbances, and cognitive and behavioral dysfunction. In infancy, macrocephaly may be the first and only sign of intracranial pathology. Children with neurocutaneous syndromes, especially neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis, have a significantly increased risk of developing central nervous system tumors, including optic pathway gliomas and subependymal giant cell astrocytomas. Recognition of these syndromes allows for timely monitoring and early diagnosis of potential complications. Timely recognition of early symptoms and signs is crucial for referring the child for neuroradiological diagnostic work-up. Magnetic resonance imaging is the method of choice in the evaluation of intracranial lesions due to its high resolution and ability to distinguish parenchymal structures. Early diagnosis allows for optimal planning of a multimodal therapeutic approach, including surgical, oncological, and radiotherapy treatment, which significantly improves outcomes and reduces the risk of permanent neurological damage.

Keywords: HEADACHE; MAGNETIC RESONANCE IMAGING; NEURO CUTANEOUS SYNDROMES; VOMITING; CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS

“Brain on fire” – mit ili stvarnost

Ana Tripalo Batoš*

Autoimuni encefalitis (AE) je rijetka bolest sa širokim spektrom simptoma, koja se u većini slučajeva prezentira nespecifičnim simptomima. Ključan je izazov razlikovanje AE prema infektivnom encefalitisu. Prema pododboru Međunarodne radne skupine za autoimuni encefalitis, kriteriji za klasifikaciju pedijatrijskih nuspojava i algoritam za postavljanje rane dijagnoze kod djece s akutnim ili subakutnim početkom neuropsihijatrijskih simptoma uključuju uzorke EEG-a, krvi, urina i likvora za antitijela na AE te što je prije moguće MR mozga.

Najčešći AE su Anti-NMDAR (Anti-N-metil-D-asparaginski receptor) encefalitis, Anti-MOG (antitijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein) encefalitis, Rasmussenov encefalitis, paraneoplastični encefalitis i Hashimotov encefalitis. Probir na maligne bolesti i pravilno i pravovremeno liječenje posebno su važni za bolje ishode terapije, iako će nekim pacijentima trebati tjedni ili mjeseci, ponekad i godine da se oporave. Stoga je MR praćenje tijekom dužeg perioda opravdano.

Ključne riječi: AUTOIMUNE BOLESTI ŽIVČANOG SUSTAVA; INFEKTIVNI ENCEFALITIS; ENCEFALITIS UZROKOVAN ANTI-N-METIL-D-ASPARTATNIM RECEPTOROM; RIJETKE BOLESTI

UVOD

Autoimuni encefalitis (AE) je novi entitet, rijetka bolest sa širokim spektrom simptoma, koja se u većini slučajeva prezentira nespecifičnim simptomima, promijenjenim mentalnim statusom i epileptičkim napadajima. Posljedica je imunološki posredovanog oštećenja središnjeg živčanog sustava. Ključan je izazov razlikovanje AE i infektivnog encefalitisa. Stoga postavljanje dijagnoze treba biti brzo te uvijek treba uzeti u obzir AE kod pacijenata s naglim novonastalim poremećajem mentalnog statusa ili pogoršanjem mentalnog stanja u kratkom razdoblju. S obzirom na vrlo širok spektar kliničkih prezentacija, od kognitivnog oštećenja do psihijatrijskih simptoma ili epileptičkih napadaja, ključno je podići svijest o AE.

Ovu dijagnozu osobito treba uzeti u obzir u slučaju kada su simptomi akutni ili subakutni u trajanju do 3 mjeseca (1). Rana dijagnoza je od izuzetne važnosti za prognozu, jer omogućuje ranu terapijsku intervenciju te otkrivanje potencijalne temeljne (maligne) bolesti.

Prema pododboru Međunarodne radne skupine za autoimuni encefalitis, kriteriji za klasifikaciju pedijatrijskih nuspojava i algoritam za postavljanje rane dijagnoze kod djece s akutnim ili subakutnim početkom neuropsihijatrijskih simptoma uključuju uzorke EEG-a, krvi, urina i likvora za antitijela na AE te što je prije moguće MR mozga (1).

Magnetska rezonancija (MR) je ključna radiološka dijagnostička metoda, bez obzira na to što je u više od polovice slučajeva inicijalni MR mozga ure-

* Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb
Zdravstveno veleučilište Zagreb, Veleučilište Velika Gorica

dan. Iako rijetki, najčešći AE su Anti-NMDAR (Anti-N-metil-D-asparaginski receptor) encefalitis, Anti-MOG (antitijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein) encefalitis, Rasmussenov encefalitis, paraneoplastični encefalitis i Hashimotov encefalitis (2). Probir na maligne bolesti, pravovremeno i pravilno liječenje posebno su važni za bolje ishode terapije, iako će nekim pacijentima trebati tjedni ili mjeseci, ponekad i godine da se oporave. Stoga je MR praćenje uvijek potrebno i opravdano tijekom dužeg vremena.

Anti-NMDAR (anti-N-metil-D-asparaginski receptor) encefalitis

Anti-NMDAR AE je najčešći tip AE (3). Češće se javlja kod ženske nego kod muške populacije, obično kod tinejdžera. S obzirom na to da se u 58 % populacije javlja uz teratom, prilikom postavljanja dijagnoze obavezno je učiniti ultrazvučni pregled zdjelice kod djevojaka i ultrazvuk testisa kod mladića, kako bi se isključio potencijalni teratom kao okidač encefalitisa (2, 4). Najčešće se prezentira kao atipičan naglo nastali poremećaj ponašanja, pojavljuju se kognitivna disfunkcija, poremećaj govora, epileptički napadaji, poremećaji kretanja i sl.

Anti-MOG (antitijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein) encefalitis

Anti-MOG encefalitis je vrsta AE kod kojeg imunološki posredovano oštećenje utječe na mijelinsku ovojnicu vidnih živaca, mozga i leđne moždine. Stoga, kada se sumnja na anti-MOG encefalitis, potrebno je učiniti MR mozga, orbita i kralježnice s kontrastom. Glavna diferencijalna dijagnoza nije infektivni encefalitis, već akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) i multipla skleroza (MS) (1). Osim pozitivnih MOG antitijela u cerebrospinalnoj tekućini, MR nalaz je ključan ali može biti vrlo varijabilan od normalnog nalaza do promjena karakterističnih za demijelinizacijske sindrome poput ADEM-a ili MS (5).

Najčešći simptomi su glavobolja, epileptički napadaji, promijenjen mentalni status (s konfuzijom, promjenama u ponašanju, problemima s pamćenjem), poteškoće s govorom, slabost ili paraliza, mučnina i povraćanje, a u težim slučajevima i koma. Simptomi se često javljaju ubrzo nakon in-

fekcije, a vrlo rijetko nakon cijepljenja. Simptomi se mogu brzo razviti, obično tijekom samo nekoliko dana do tjedana (2).

Rasmussenov encefalitis

Rasmussenov encefalitis je progresivna bolest djetinjstva ili adolescencije, koja pogađa prethodno zdravu djecu u dobi između 14 mjeseci i 14 godina. *Epilepsia partialis continua* (kontinuirani, ponavljajući motorički napadaj koji je ograničen na jedan dio tijela, bez gubitka svijesti), koja je obično refraktorna na antiepileptike, vrlo je sugestivna za Rasmussenov encefalitis. Kirurgija je jedina učinkovita terapija. Patogeneza Rasmussenovog encefalitisa nije jasna, iako se pretpostavlja da je sekundarna procesu posredovanom T-stanicama. Godine 2005., Europski konsenzus panel predložio je dijagnostičke kriterije koji zahtijevaju sva tri od sljedećih kriterija: kliničke fokalne napadaje, EEG koji pokazuje unihemisferično usporavanje s ili bez epileptiformne aktivnosti i MR nalaz s unihemisferičnom fokalnom kortikalnom atrofijom ili dva od sljedećeg: *epilepsia partialis continua* ili progresivni jednostrani kortikalni deficit, MRI s unihemisferičnom fokalnom kortikalnom atrofijom ili histopatologija koja pokazuje encefalitis u kojem prevladavaju T-stanice (6). Nalazi magnet-ske rezonancije u ranim fazama mogu biti potpuno normalni. Zbog perzistentnih napadaja, dolazi do promjena duž velikih putova, najčešće kortikospinalnog i tada se vidi u njihovom tijeku visoki signal u T2 i FLAIR (od engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) sekvencama koji inicijalno sugeriraju edem. Nakon toga, razvija se unilateralna progresivna kortikalna fokalna ili hemisferična atrofija frontalnog ili frontotemporalnog područja. Tipična je jednostrana zahvaćenost.

Paraneoplastični encefalitis

Ova vrsta AE povezana s malignim bolestima utječe na limbički sustav (limbički encefalitis), moždano deblo (encefalitis moždanog debela), leđnu moždinu (mijelitis) ili cijeli neuroaksis (encefalomijelitis). Simptomi su posljedica utjecaja antitijela kao produkata maligne bolesti na unutarstanične i izvanstanične proteine neurona. Akutni / subakutni klasični sindromi paraneoplastičnog encefalitisa posredovanog antitijelima uključuju anti-Hu encefalomijelitis, encefalitis povezan s Ma2 i encefalomijelitis povezan s anti-ko-

lapsin-responzivnim medijatorskim proteinom-5 (CRMP5) (4).

U ovih pacijenata je esencijalno učiniti obradu drugih organskih sustava pod sumnjom na malignu bolest (PET CT, WB MRI i druge kliničke nalaze) (2, 4).

Hashimotov encefalitis

Hashimotov encefalitis je vrlo rijedak tip AE osobito u pedijatrijskoj populaciji koji uglavnom pogađa pacijentice. Nedostatak jasnoće u nomenklaturi i patofiziologiji, kao i odsutnost jedinstvenih dijagnostičkih kriterija, otežavaju dijagnozu. Najčešći simptomi kod djece uključuju psihozu, zbunjenost, abnormalne pokrete, kognitivno pogoršanje i epileptičke napadaje. Nalaz MR-a u većini slučajeva je uredan ili se prezentira limbičkim encefalitisom, kao i zahvaćenošću struktura duboke sive tvari poput nucleus caudatusa. Nalaz MR-a često zna biti i nespecifičan (6).

Antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) i antitijela na tireoglobulin (anti-Tg) u serumu su povišena u većini slučajeva. Titri antitireoidnih antitijela ne koreliraju s težinom i prezentacijom bolesti. Kod djece su anti-TPO povišena u oko 80–100 % pacijenata, a anti-TG su povišena u 60–70 % bolesnika. EEG je promijenjen u više od 2/3 pacijenata (7).

ZAKLJUČAK

Postavljanje dijagnoze AE je vrlo izazovan put. Osobito kada se uzme u obzir inicijalna klinička prezentacija kao i broj različitih podtipova AE-a te činjenica da je „veliki imitator“ (engl. *great mimicker*). Kod sumnje na AE, treba napraviti MR mozga a u pojedinim situacijama i MR orbita i kralježnice. Međutim, s obzirom na to da su infektivni uzroci češći od AE, prioritet treba dati isključivanju infektivne etiologije razmatranjem dodatnih nalaza poput analize cerebrospinalne tekućine, testova krvi i urina te EEG rezultata.

Ako MR ukazuje na limbički encefalitis, u diferencijalnu dijagnozu treba uključiti AE. Kada se otkriju antitijela specifična za AE, posebno anti-NMDAR antitijela, treba poduzeti daljnje dijagnostičke korake - razmotriti ultrazvuk zdjelice za pacijentice i ultrazvuk testisa za pacijente. Ako je paraneoplastični encefalitis potencijalna dijagnoza, treba razmotriti PET-CT snimanje.

Za slučajeve anti-MOG encefalitisa, primarne diferencijalne dijagnoze su ADEM i MS.

Kod pacijenata s epilepsijom parcijalis continuom postoji velika vjerojatnost Rasmussenovog encefalitisa, posebno ako je početni MR nalaz uredan.

Što se prije postavi dijagnoza ishod liječenja je bolji. Ipak, ako postoji sumnja na AE, a inicijalan MR je uredan, strpljenje je esencijalno te treba nastaviti redovito s MR kontrolom, jer će patologija s vremenom postati očita.

Skraćenice:

ADEM	- akutni diseminirani encefalomijelitis
AE	- autoimuni encefalitis
Anti-MOG encephalitis	- antitijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein encefalitis
Anti-NMDAR - encephalitis	- Anti-N-metil-D-asparaginski receptor encefalitis
MR	- magnetna rezonancija
MS	- multipla skleroza

LITERATURA

1. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e663.
2. Sanvito F, Pichiecchio A, Paoletti M, Rebella G, Resaz M, Benedetti L, et al. Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology* 2024;66:653–75.
3. Barter KM, Fuchs C, Graham TB, Pagano LM, Vater M. Anti-NMDAR encephalitis clinical practice guideline: Improving time to diagnosis, treatment, and hospital length of stay. *Neurol Clin Pract* 2024;14:e200218.
4. Hon KLE, Leung AK, Au CC, Torres AR. Autoimmune encephalitis in children: From suspicion to diagnosis. *Cureus* 2021;13:e13307.
5. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol* 2021;20:136–49.
6. Hardy D. Autoimmune encephalitis in children. *Pediatr Neurol* 2022;132:56–66.
7. Chaudhuri J, Mukherjee A, Chakravarty A. Hashimoto's Encephalopathy: Case Series and Literature Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;(23(4):167-175.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. **Ana Tripalo Batoš**, dr. med.

Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb

e-mail: abatosh@gmail.com

SUMMARY

Brain on fire - myth or truth

Ana Tripalo Batoš

Autoimmune encephalitis (AE) is a rare disease with a wide spectrum of symptoms, which in most cases presents with nonspecific symptoms. Distinguishing AE from infectious encephalitis is a key challenge. According to the subcommittee of the International Working Group on Autoimmune Encephalitis, the criteria for the classification of pediatric adverse events and the algorithm for early diagnosis in children with acute or subacute onset of neuropsychiatric symptoms include EEG, blood, urine, and CSF samples for AE antibodies and, as soon as possible, brain MRI. The most common AEs are Anti-NMDAR (Anti-N-methyl-D-aspartate receptor) encephalitis, Anti-MOG (Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein) encephalitis, Rasmussen encephalitis, paraneoplastic encephalitis, and Hashimoto's encephalitis. Screening for malignancies and receiving appropriate and timely treatment are particularly important for achieving better treatment outcomes, although some patients may take weeks, months, or even years to recover. Therefore, MRI monitoring over a longer period is justified.

Keywords: AUTOIMMUNE DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM; INFECTIOUS ENCEPHALITIS; ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS; RARE DISEASES

Adrenalna insuficijencija i stres – kako postupiti s djetetom na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji

Anita Špehar Uroić, Lana Njavro*

Adrenalna insuficijencija je često podcijenjen poremećaj koji, ako se ne prepozna, nosi rizik lošeg ishoda akutnih bolesti te dijagnostičkih i terapijskih zahvata. Rastuća incidencija kroničnih bolesti koje se često liječe glukokortikoidima čini jatrogeno uvjetovanu adrenalnu insuficijenciju značajnim problemom već u pedijatrijskoj populaciji.

Cilj ovog rada je naglasiti potrebu uvažavanja postojanja i pravovremenog prepoznavanja znakova adrenalne insuficijencije u djece, bilo da se radi o djeci koja su na kroničnoj supstitucijskoj terapiji hidrokortizonom zbog od ranije poznate adrenalne insuficijencije ili o djeci na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji, čija adrenalna insuficijencija može biti neprepoznata.

Sustavnim pregledom i analizom relevantnih znanstvenih radova, kliničkih smjernica i udžbenika nastojali smo dati pregled patofizioloških procesa koji vode razvoju adrenalne insuficijencije, njezinog prepoznavanja i liječenja, s posebnim osvrtom na adrenalnu insuficijenciju uzrokovanu kroničnom glukokortikoidnom terapijom. Sintezom brojnih preporuka i smjernica dali smo smjernice za prepoznavanje rizika za razvoj adrenalne insuficijencije te preporuke za postupanje u stanjima akutne bolesti i stresa, kao i preporuke za sigurno prekidanje kronične glukokortikoidne terapije.

Podizanje svijesti o riziku za razvoj jatrogene adrenalne insuficijencije u bolesnika na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji, uvažavanje činjenice da dijete s adrenalnom insuficijencijom ne može adekvatno odgovoriti na stres te edukacija liječnika i roditelja o pravodobnom reagiranju u hitnim situacijama, temelji su za smanjenje razvoja ozbiljnih komplikacija.

Ključne riječi: ADRENALNA INSUFICIJENCIJA; GLUKOKORTIKOIDI; HIDROKORTIZON;
FAKTORI RIZIKA

UVOD

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (AI, engl. *adrenal insufficiency*) relativno je čest, no uglavnom podcijenjen poremećaj koji, ako se ne prepozna, nosi rizik lošeg ishoda akutnih bolesti te dijagnostičkih i terapijskih zahvata (1, 2). Kao pri-

marna manifestacija endokrinog poremećaja AI je relativno rijetka u djece, no rastuća incidencija kroničnih bolesti u kojima je glukokortikoidna terapija još uvijek prva terapija izbora čini jatrogeno uvjetovanu AI značajnim problemom već u pedijatrijskoj populaciji (3, 4). Kako se AI javlja tijekom liječenja suprafiziološkim dozama glukokortikoi-

*Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

da, ali i mjesecima nakon što prestane potreba za tom terapijom i njihovo uzimanje se postupno prekida, rizik razvoja AI u tih je bolesnika često zanemaren te predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta (1, 2).

Ovim radom željeli bismo podsjetiti na najčešće uzroke AI te važnost prepoznavanja i uvažavanja postojanja AI u djece kao i podsjetiti na postupanje s djecom s AI tijekom distresa bilo kojeg uzroka: akutne bolesti, terapijskog ili dijagnostičkog postupka, sportskog natjecanja. Uvažavanjem takvih stanja, bilo da se radi o od ranije poznatoj, endokrinološki uvjetovanoj AI ili o mogućoj AI u djece na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji i prilagodбом glukokortikoidne terapije izazovnim situacijama, očuvat ćemo homeostazu i dobro opće stanje naših bolesnika te spriječiti razvoj po život opasne adrenalne krize.

OSOVINA HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE I STRES

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde (HHA, engl. *hypothalamo-hypophyseal adrenal (axis)*) ključni je dio neuroendokrinog sustava koji povezivanjem središnjeg živčanog s endokrinim sustavom, sudjeluje u održavanju homeostaze metabolizma te, u sinergiji s imunološkim i adrenergičkim sustavom, regulira odgovor organizma na stres (5-7).

Informacija o stresu, odnosno prijetnji homeostazi organizma, prenosi se putem limbičkog sustava i retikularne formacije do hipotalamusa i aktivira ga (8). Dolazi do pojačanog lučenja hormona koji oslobađa kortikotropin (CRH, engl. *corticotropin releasing hormone*) iz hipotalamusa koji se putem portalne cirkulacije prenosi do adenohipofize gdje potiče sintezu proopiomelanokortina (POMC, engl. *proopiomelanocortin*), prekursora od kojeg se cijepanjem odvaja hormon koji stimulira melanocyte (MSH, engl. *melanocyte-stimulating hormone*), β -endorfin i adrenokortikotropni hormon (ACTH, engl. *adrenocorticotropic hormone*), čija koncentracija potom značajno raste (9). Istovremeno djelovanjem na „locus coeruleus“ CRH aktivira i simpatski autonomni sustav, neizostavan dio odgovora na stres. ACTH potom potiče biosintezu i lučenje glukokortikoida (kortizola

i kortikosterona) iz zone fascikulate te u manjoj mjeri spolnih hormona (adrenalnih androgena) iz zone retikularis nadbubrežnih žlijezda (NŽ). Iako je lučenje mineralokortikoida (aldosterona) u zoni glomerulozi prvenstveno regulirano osovinom renin-angiotenzin-aldosteron, uočeno je da ACTH može imati složeni utjecaj i na lučenje aldosterona (9-11). ACTH svoj učinak ostvaruje putem melanokortinskog receptora - 2 (MC2R, engl. *Melanocortin 2 receptor*) uz pomoć akcesornog proteina (MRAP, engl. *Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein*) neophodnog za funkciju receptora (12).

Konačni produkt HHA osovine, kortizol, u fiziološkim uvjetima u stanju homeostaze luči se u količini 5-8 mg/m²/dan), no u stanju stresa lučenje kortizola značajno je pojačano pa je u izraženom stresu 9 -10 puta veće (13).

HHA osovina funkcionira po principu negativne povratne sprege, pa tako kortizol, ali i sintetski spojevi koji aktiviraju glukokortikoidni receptor imaju inhibicijski učinak na hipotalamus i hipofizu te smanjuju lučenje CRH i ACTH, smanjujući endogenu stimulaciju kore NŽ i lučenje glukokortikoida i adrenalnih androgena (8). Istovremeno će smanjeno lučenje kortizola biti poticaj za pojačano lučenje CRH i ACTH te posljedično i MSH. Dugotrajan izostanak s ACTH uvjetovane stimulacije kore NŽ dovest će do atrofije prvenstveno zone fascikulate. Inhibicija centralnog dijela osovine te atrofija kore NŽ mehanizmi su razvoja sekundarne AI uzrokovane glukokortikoidnom terapijom (9, 14).

ENDOKRINOLOŠKI UVJETOVANA AI

Insuficijencija NŽ označava nemogućnost NŽ da luče potrebne količine glukokortikoida i/ili mineralokortikoida (1, 15). Uzrok tome mogu biti brojne prirodene ili stečene bolesti NŽ (primarna AI), hipofize ili hipotalamusa (sekundarna/tercijarna, odnosno centralna AI) (9, 15, 16). Uzroke primarne i sekundarne AI navodimo u tablici 1.

Najčešći uzrok primarne AI u djece je kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) (9, 16). KAH je autosomno recesivno nasljedni enzimski poremećaj steroidogeneze, najčešće manjak enzima 21-hidroksilaze, koji dovodi do smanjenog stvaranja kortizola, a u najtežim oblicima i aldosterona (16). Posljedica je pojačano lučenje ACTH te nagomila-

Tablica 1. Uzroci primarne i sekundarne AI (prema 9,15,16)

Uzroci primarne AI	Uzroci sekundarne AI
<i>Kongenitalni</i>	<i>Kongenitalni</i>
Kongenitalna adrenalna hiperplazija (poremećaj steroidogeneze)	Genetski uzroci hipopituitarizma (mutacije <i>PROT1, POU1F1</i>)
Mitohondrijske bolesti	Genetski uzorkovan izolirani manjak ACTH (mutacije <i>TBX19, PCSK1, POMC</i> gena)
Peroksisomske bolesti (adrenoleukodistrofija, Zellwegerov sindrom)	Kongenitalni poremećaj razvoja hipofize (aplazija, septooptička displazija)
Obiteljska rezistencija na glukokortikoide	Stečeni
Obiteljska deficijencija glukokortikoida	<i>Dugotrajna primjena glukokortikoida i naglo ukidanje glukokortikoidne terapije</i>
AAA sindrom (neosjetljivost na ACTH, alakrimija, ahalazija)	<i>Tumori hipotalamusa ili hipofize</i>
Stečeni	<i>Kirurško uklanjanje ili zračenje hipotalamo-hipofiznog područja</i>
Autoimune bolesti – Addisonova bolest ili u sklopu APS	<i>Infekcije ili infiltrativne bolesti (histiocitoza Langerhansovih stanica, hemokromatoza)</i>
Infekcije – tuberkuloza, infekcija citomegalovirusom, infekcija virusom humane imunodeficijencije, gljivične infekcije, sifilis	Autoimune bolesti (limfocitni hipofizitis)
Krvarenje u NŽ (perinatalno, Waterhouse-Friedrichsonov sindrom)	<i>Ishemijska ili hemoragijska ozljeda hipofize</i>
Lijekovima inducirana – ketokonazol, etomidat, fenitoin, rifampin	Trauma glave

vanje steroida koji se stvaraju prije enzimskog bloka što uvjetuje razvoj hiperandrogenizma i virilizacije. U klasičnom obliku bolesti s gubitkom soli smanjena je sinteza kortizola i aldosterona te se vrlo rano, u drugom tjednu života prezentira s kliničkom slikom dehidracije, hipotenzije, povraćanja i anoreksije. Zbog izražene virilizacije pri rođenju, u ženske se djece najčešće traga za znakovima AI pa se ona prepoznaje prije razvoja komplikacija. U muške djece, u kojih klinička slika virilizacije nije tako očita, nespecifični znakovi AI mogu promaknuti te muška novorođenčad s klasičnim oblikom KAH-a ima povećani rizik razvoja po život opasne adrenalne krize (17).

Najčešći stečeni uzrok primarne AI je Addisonova bolest, autoimuna bolest u kojoj dolazi do propadanja stanica kore NŽ i posljedično smanjenog izlučivanja aldosterona, kortizola i adrenalnih androgena (16). Ta se bolest rijetko javlja prije pubertetske dobi. Može biti izolirana ili je dio autoimunog poliglandularnog sindroma (APS, engl. *autoimmune polyglandular syndrome*) kada je udružena s drugim autoimunim bolestima i stanjima kao što su: hipoparatiroidizam, mukokutana kandidijaza i ektodermalna displazija u APS 1, te s autoimunim tireoiditisom, šećernom bolešću tipa 1, vitiligom, celijakijom i pernicioznom anemijom u APS 2 (9, 17). U djece između dojenačke i pubertetske dobi, pojava primarne AI treba pobuditi sumnju na AAA sindrom koji uključuje neosjetljivost na ACTH, ahalaziju i alakrimiju, a u muške djece bez jasnog uzroka AI treba posumnjati i na adrenoleukodistrofiju.

Centralna AI (sekundarna /tercijarna AI) posljedica je prirođenih anomalija ili genetskog poremećaja koji onemogućuje lučenje ACTH iz hipofize, a može biti i stečena kada je posljedica oštećenja hipofize i/ ili hipotalamusa tumorom ili onkološkim liječenjem te rjeđe upalom, traumom, ili djelovanjem lijekova (9, 15). U osoba u kojih se posumnja na sekundarnu AI potrebno je provjeriti funkciju i ostalih žlijezda reguliranih djelovanjem hipofize. Ipak, najčešći uzrok centralne AI je kronična glukokortikoidna terapija.

KLINIČKA SLIKA AI

Klinička slika AI može varirati od nespecifičnih, sporo progresivnih tegoba do životno ugrožavajućeg stanja s teškom hipoglikemijom, tvrdokornom hipotenzijom, poremećajem prometa tekućina i elektrolitskog disbalansa (1, 9). Najčešći simptomi AI su umor, slabost, gubitak na tjelesnoj težini, mučnina, anoreksija, glavobolja. U slučaju primarne AI gdje isto oštećenje obično zahvaća i zonu fascikulatu i glomerulozu pa je kompromitirano i lučenje mineralokortikoida, aldosterona, izražena je i ortostatska hipotenzija, te potreba za dosoljavanjem hrane uz pojavu tamne pigmentacije kože, posebno nabora i brazdi te sluznica zbog pojačanog otpuštanja MSH (16, 17). Za razliku od hiperpigmentacije u djece s primarnom AI, centralna AI uzorkovana mutacijama gena koji sudjeluju u sintezi i cijepanju POMC (*POMC, PCSK1*)

uvjetovat će i smanjeno otpuštanje MSH pa su ta djeca blijede puti i riđe kose (18). Ipak, s obzirom na to da su simptomi bolesti uglavnom nespecifični, često ostaju neprepoznati dok akutna bolest, teži psihološki stres ili kirurški zahvat ne precipitiraju razvoj adrenalne krize (16). Biokemijski nalazi koji mogu skrenuti pažnju na razvoj AI su hipoglikemija i hiponatrijemija s ili bez hiperkalemije. U slučaju intaktne mineralokortikoidne funkcije kod centralne AI, hiponatrijemija može biti posljedica sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) koji nastaje zbog izostanka inhibirajućeg učinka kortizola na lučenje vazopresina (antidiuretskog hormona) (19).

DIJAGNOZA AI

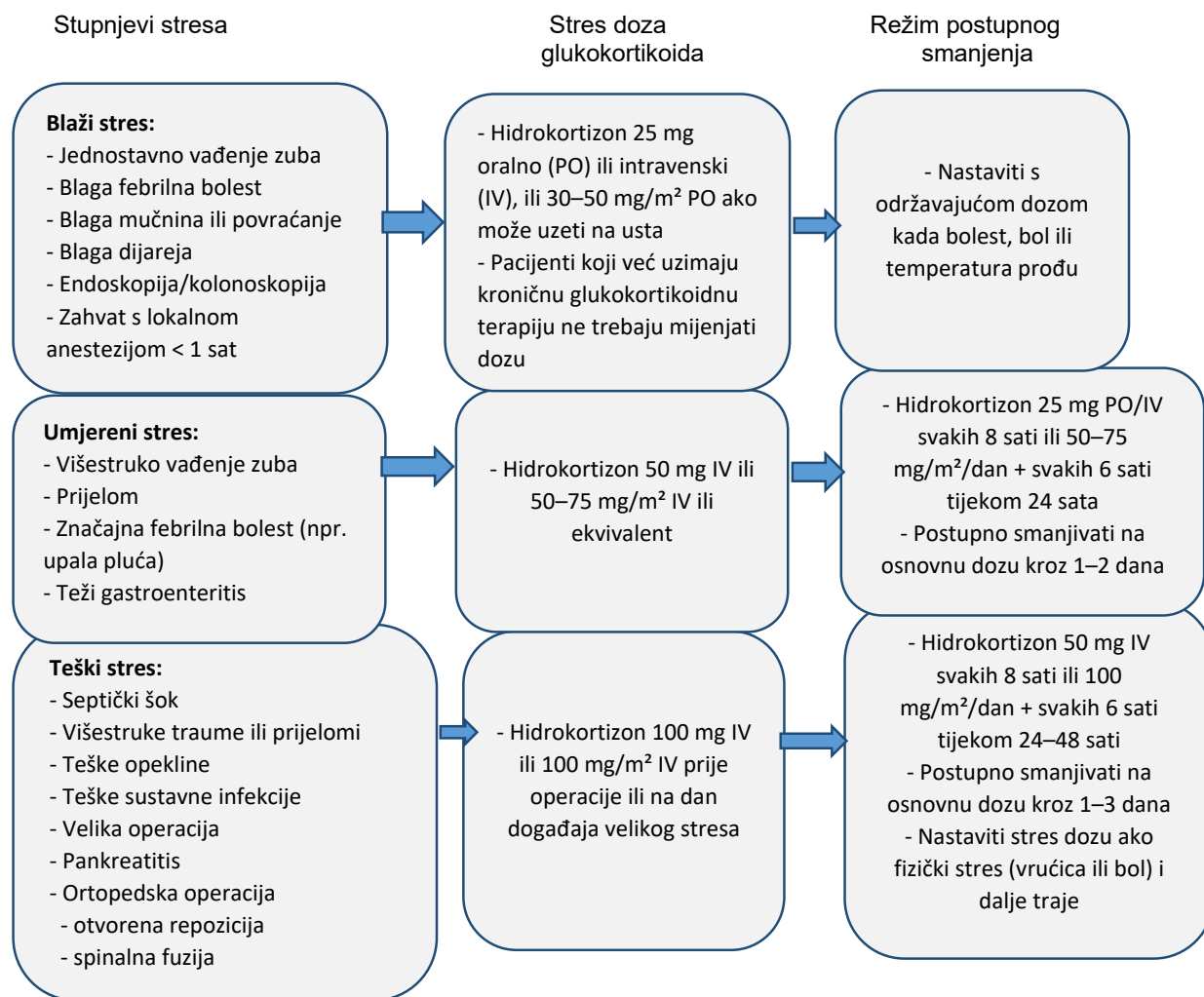
Dijagnoza AI se postavlja na temelju koncentracija jutarnjeg kortizola i ACTH (9). Koncentracija jutarnjeg kortizola iznad 350 nmol/L u pravilu govori u prilog urednoj funkciji HHA osi, dok koncentracija jutarnjeg kortizola niža od 110 nmol/L može ukazivati na AI (9, 20). Važno je imati na umu da je normalna koncentracija kortizola u dojenčadi i manje djece prije uspostavljanja ritma sna i budnosti, niža te da će se vrijednost razlikovati ako postoji disproteinemija (poremećena koncentracija albumina i vezujućih globulina) pa je nalaze bitno interpretirati u kontekstu dobi, kliničke slike i laboratorijske metode (21). Ako je pritom koncentracija ACTH barem dva puta iznad gornje granice normale, to ukazuje na primarnu AI. Niska koncentracija jutarnjeg kortizola (< 90 nmol/L) uz neprimjereno nisku koncentraciju ACTH govori u prilog centralne AI (9). U nejasnim slučajevima, kada je koncentracija kortizola ujutro granična, za postavljanje konačne dijagnoze potrebno je učiniti stimulacijski test. Najčešće se koristi ACTH test koji uključuje intramuskularnu ili intravensku primjenu sintetskog ACTH uz mjerenje koncentracije kortizola prije te 30 i 60 minuta nakon primjene ACTH (9, 16, 20). Uredan odgovor je koncentracija kortizola viša od 500 nmol/L. Primjenom standardne doze ACTH (15 µg/kg u dojenčadi, 125 µg u djece do 2 godine te 250 µg u starije djece) obično se potvrđuje primarna AI, dok niskodozažni ACTH test (1 µg) ima veću osjetljivost u dijagnostici sekundarne AI (9). U ranoj novorođenačkoj dobi provođenje niskodozažnog ACTH u svrhu utvrđi-

vanja centralne AI može dati lažno negativan nalaz jer „in utero“ postoji normalno fetalno sazrijevanje i steroidogeneza pod utjecajem placentalnog CRH. Test u slučaju kliničke sumnje treba ponoviti nakon 3–4 tjedna (16, 22). U slučaju primarne AI hiperkalijemija i povišena koncentracija renina uputit će na nedostatnu mineralokortikoidnu funkciju.

NADOMJESNO LIJEČENJE AI

Ovisno o uzorku AI, potrebno je nadomjesno liječenje hormonima NŽ; glukokortikoidima i mineralokortikoidima kod primarne AI, dok sekundarna AI zahtijeva samo nadomještanje kortizola (2, 16). Ciljevi liječenja su kontrola simptoma AI s najmanjom mogućom dozom bez negativnog utjecaja na rast i razvoj djece, te oponašanje fiziološkog izlučivanja kortizola i prevencija dugoročnih komplikacija primjene terapije (1, 16, 23). Zbog navedenog su u dječjoj dobi potrebne redovite kontrole i adekvatno titriranje doze lijeka, a prilikom odluke o promjeni doze potrebno je u obzir uzeti ne samo laboratorijske nego i kliničke pokazatelje, prvenstveno opće stanje, rast, razvoj i vrijednosti krvnog tlaka (1).

Lijek izbora u liječenju AI je hidrokortizon jer zbog visoke oralne bioraspodivnosti i kratkog poluvijeka trajanja omogućuje nešto bolji, iako još uvijek neprimjeren, supstitucijski obrazac zbog čega ima manji negativni utjecaj na rast i metabolizam nego drugi glukokortikoidi. Daje se u dozi 8–10 mg/m²/dan podijeljen u 3 doze od kojih prvu, najveću, treba dati što ranije ujutro. U djece s KAH-om daju se malo više doze u svrhu supresije lučenja androgena, obično 10–15 mg/m²/dan (9, 16). U upotrebi su i noviji preparati hidrokortizona s modificiranim djelovanjem, prvenstveno hidrokortizon s odgođenim otpuštanjem koji omogućuje postizanje boljeg oponašanja fiziološkog lučenja kortizola te bolju supresiju androgena u osoba s KAH-om (1, 24). Dostupan nam je takav pripravak, chronocort (Efmody), registriran za djecu s KAH-om u dobi iznad 12 godina. U svrhu preciznijeg doziranja hidrokortizona u dojenčadi i male djece razvijena je brzo otpuštajuća formulacija hidrokortizona u granulama od 0,5, 1, 2 i 5 mg (Infacort, Alkindi) (16).



LIJEČENJE ADRENALNE KRIZE
HIDROKORTIZON IV/IM 100 mg/m²

ILI EMPIRIJSKI u djece <3 godine 25 mg, 3-12 godina 50 mg, >12 godina 100 mg
 + bolus 10 ml/kg 0,9%NaCl + 2 ml/kg 10% glukozne otopine za šećer u krvi <3 mmol/L

↓

STRES DOZA HIDROKORTIZONA (kontinuirana infuzija /24 h ili bolus podijeljen u 4 doze – svakih 6 sati) + infuzija 0,9% NaCl i glukoze

*** Adrenalna insuficijencija može se očekivati u djece koja primaju >12 mg/m²/dan hidrokortizona ili ekvivalenta (0,75 mg/kg/dan prednizon ili 0,9 mg/kg/dan deflazacort) kroz 2 tjedna ili dulje
 Korištene kratice: PO - oralno, IV - intravenski, IM - intramuskularno

Slika 1. Preporuke za zbrinjavanje stresnih situacija u djece na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji (prema 28)

Ako u djece s primarnom AI postoji i manjak aldosterona potrebno je dati i fludrokortizon 0,05 - 0,2 mg/dan u jednoj ili dvije doze. U dojenčadi, s obzirom na to da je prehrana u toj dobi siromašna solju i da postoji djelomična neosjetljivost na aldosteron, potrebna je i nadoknada soli 1-2 g/dan podijeljeno u barem 4 doze (1, 9, 16).

AKUTNO ZBIVANJE U DJECE NA KRONIČNOM NADOMJESNOM LIJEČENJU

S obzirom na to da se u osoba s AI lučenje kortizola u stresnim situacijama ne može povećati kao kod zdravih ljudi, nužno je u takvim situacijama

prilagoditi dozu hidrokortizona. U akutnoj febrilnoj bolesti dozu glukokortikoida je potrebno povećati dva do tri puta, ovisno o težini bolesti, za vrijeme trajanja simptoma (9, 25). U slučaju nemogućnosti oralne primjene terapije (tvrdokornog povraćanja) lijek je potrebno dati parenteralno, a u slučaju sepse, potrebe za općom anestezijom ili operacijom potrebno je hidrokortizon primijeniti parenteralno u stres dozama (Slika 1.) (2, 25). U visokim dozama koje se koriste u vrijeme stresnih situacija do izražaja dolazi i mineralokortikoidno djelovanje hidrokortizona te u stanjima stresa fludrokortizon nije potrebno davati niti kod osoba s primarnom AI (20 mg hidrokortizona ima mineralokortikoidno djelovanje ekvivalentno 0,1 mg fludrokortizona).

GLUKOKORTIKOIDIMA UZOKOVANA AI

Najčešći stečeni uzrok sekundarne AI je dugotrajna terapija glukokortikoidima koji imaju značajan antiinflamatorni, imunomodulatorni, antiedematozni učinak zbog čega se u farmakološkim dozama, najčešće dugotrajno, koriste u liječenju brojnih upalnih neuroloških, plućnih, bubrenih, probavnih, očnih, reumatoloških bolesti i onkoloških bolesti (2, 25). Posljedična supresija sekrecije CRH i ACTH, a potom i atrofija zone fascikulate i retikularis, u pravilu ne zahvaća mineralokortikoidnu funkciju, no u težim stresnim situacijama moguća je relativna insuficijencija i mineralokortikoidne funkcije zbog manjka prekursora za sintezu aldosterona (2, 9, 15, 16, 26).

Valja imati na umu da HHA osovina može suprimirati i dugotrajna uporaba opioida, analoga somatostatina, nekih antipsihotika i antidepresiva, imunomodulatora, ali i iznimno teška bolest ili trauma (9, 15).

Jačina supresije HHA osovine ovisi o trajanju, dozi, vrsti preparata i načinu primjene kortikosteroida (1, 9, 15). Sistemska primjena većih doza steroida, posebice onih s dužim poluvijekom trajanja nosi veći rizik za razvoj adrenalne supresije, za razliku od primjene pulsniha doza ili primjene terapije svaki drugi dan (1, 15, 25). Supresija HHA osovine se može vidjeti i kod lokalne kožne, inhalacijske ili intraartikularne primjene glukokortikoida, posebice ako se primjenjuju u kombinaciji s oralnim pri-

Tablica 2. Farmakološke značajke pojedinih pripravaka glukokortikoida (prema 2)

Vrsta glukokortikoida	Ekvivalentna doza
<i>Kratkodjelujući, blago potentni</i>	
Hidrokortizon	20 mg
Kortizon acetat	25 mg
Deflazakort	7,5 mg
<i>Srednjedugodjelujući, umjereno potentni</i>	
Prednizon	5 mg
Prednizolon	5 mg
Triamicinolon	4 mg
Metilprednizolon	4 mg
<i>Dugodjelujući, visokopotentni</i>	
Deksametazon	0,5 mg
Betametazon	0,5 mg

pravkom ili s nekim od lijekova koji inhibiraju enzim citokrom P450 (CYP3A4, *engl. cytochrome P450 enzyme*) te stoga povećavaju bioraspoloživost glukokortikoida (na primjer (npr.) klaritromicin, eritromicin, ketokonazol, ritonavir, ali i sok od grejpa) (2, 9, 20, 25, 27). Smatra se da oralna primjena glukokortikoida iznad fizioloških doza (ekvivalent hidrokortizonu 12 i više mg/m²/dan, tablica 2.) u periodu dužem od 2 tjedna, primjena inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama (više od 400 µg flutikazona) dulje od 3 mjeseca te peroralnim putem dulje od 1 mjeseca ili primjena bilo koje doze inhalacijskih glukokortikoida dulje od 3 mjeseca u kombinaciji s lijekom koji inhibira CYP3A4 te primjena intraartikularnih glukokortikoida unutar 2 mjeseca, u djece može dovesti do supresije HHA osovine (tablica 3.) (2, 9, 15, 20). Djeca koja uslijed liječenja glukokortikoidima razviju jatrogeni Cushingov sindrom zasigurno imaju i AI.

Glukokortikoidi su za mnogu djecu nužna terapija koja im pomaže u održavanju remisije bolesti i poboljšava kvalitetu života. Najčešće primjenjivan oblik glukokortikoidne terapije je inhalacijski, no srećom kod inhalacijske primjene razvoj sistemskih učinaka, uključujući i AI, je iznimno rijedak jer se tako visoke doze glukokortikoida rijetko koriste kroz duži period. No, treba biti oprezan ako se primjenjuju zajedno sa sistemskim oblikom glukokortikoida ili lijekovima koji djeluju na metabolizam CYP3A4. Zaključno, većina djece na inha-

Tablica 3. Rizični čimbenici za razvoj glukokortikoidima inducirane AI (prema 2,15)

Put primjene	Rizik za AI	Čimbenici koji povećavaju rizik
Inhalacijski	Ovisi o dozi i trajanju liječenja (20,3 % u bolesnika liječenih duže od godine dana) Povećan je rizik kada se ti pripravci daju na usta	Visoke doze (>400 mcg flutikazona), istovremena upotreba intranazalnih ili oralnih pripravaka, istovremena upotreba inhibitora CYP3A4*
Intranazalni	Nizak (<4,2 %)	Dugoročna upotreba (više od godinu dana)
Intraartikularni	52,2 % (AI obično nastupi 1-8 tjedana nakon primjene)	Visoke doze, upalne bolesti, istovremena bilateralna primjena
Epiduralne injekcije	52,2 %	Visoke doze, dugodjelujući pripravci (metilprednizolon)
Topički	4,7 %	Prekid kožne barijere, primjena na većoj površini kože, primjena okluzivnih zavoja dugoročna upotreba, visoke doze, potentniji pripravci (betametazon propionat)

* klaritromicin, eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, verapamil, diltiazem, ceritinib, fluoksetin, fluvoksamin, amiodaron

lacijskoj glukokortikoidnoj terapiji uz redovito praćenje neće razviti simptomatsku AI, no bitno je znati da i u te djece u određenim situacijama postoji rizik za razvoj AI kako bi se ona pravovremeno prepoznala i adekvatno liječila.

AKUTNO ZBIVANJE U DJECE NA KRONIČNOJ GLUKOKORTIKOIDNOJ TERAPIJI

Zbog navedenog, djeca koja su na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji ne mogu odgovoriti na stres. U slučaju uobičajene akutne bolesti, suprafiziološka doza njihovog lijeka najčešće je dovoljna (prednizon > 10 mg ili ekvivalentna doza, tablica 2.), no ako je dijete prednizon ili prednizolon primalo u jednoj dnevnoj dozi, istu treba razdijeliti u dvije doze, a djeca koja inače koriste deflazacort, vamorolon ili Efmody u slučaju akutne bolesti trebala bi dobiti hidrokortizon u dvostrukoj – trostrukoj dozi održavanja (17). U slučaju nemogućnosti uzimanja terapije na usta (povraćanje) terapiju je potrebno primijeniti parenteralno. U slučaju težih stresnih situacija (septičko stanje, operacija, teža trauma) uz ili umjesto uobičajene terapije, potrebno je dati stres doze hidrokortizona (Slika 1.).

PREKIDANJE KRONIČNE GLUKOKORTIKOIDNE TERAPIJE

Naglo smanjenje doze ili prekid glukokortikoidne terapije koja je u suprafiziološkim dozama uzima-

na duže od 2 tjedna (3-4 tjedna u odraslih) može dovesti do AI ili čak adrenalne krize, ako je bolesnik u stanju stresa (15). Stoga, kada zbog osnovne bolesti prestane potreba za liječenjem kortikosteroidima, dozu treba postupno smanjivati, najčešće u dekrementima po oko 20 % od trenutne doze (2). Brzina smanjivanja doze ovisi o kontroli osnovne bolesti, ali i o dozi, vrsti i trajanju kortikosteroidne terapije. Osim mogućeg razvoja kliničkih simptoma AI i precipitiranja adrenalne krize, tijekom ukidanja terapije moguća je i pojava simptoma ustezanja koji su vrlo nalik simptomima AI, no javljaju se pri višim dozama. Razvoj simptoma ustezanja posljedica je složenih patofizioloških mehanizama među kojima je i negativna regulacija glukokortikoidnih receptora, a javljaju se kada se doza glukokortikoida spusti ispod trostruke do dvostruke fiziološke doze (17). Stoga, dok većina protokola preporučuje brže smanjivanje doze do doze održavanja, a potom znatno postupniji postupak deeskalacije doze, pojedini protokoli preporučuju smanjenje doze usporiti na trostrukoj ili dvostrukoj fiziološkoj dozi čega se i mi u praksi pridržavamo (2). Kada su doze glukokortikoida blizu fiziološkima, preporučuje se korištenje glukokortikoidni pripravak zamijeniti hidrokortizonom ili ranije korišteni lijek davati svaki drugi dan, kako bi se omogućio brži oporavak HHA osovine. Protokol za postepeno smanjivanje doze steroida je uglavnom empirijski, određuje ga nadležni ordinarijus, a uspjeh ovisi i o individualnom odgovoru bolesnika (1, 15, 28). Primjer protokola naveden je u tablici 4. Primjenu bilo koje doze glukokortikoida u trajanju kraćem od 2 tjedna (3-4 tjedna u odraslih) moguće je prekinuti naglo. U tijeku smanjenja doze i po prekidu terapije glu-

Tablica 4. Preporuka za postepeno smanjivanje doza glukokortikoidne terapije na primjeru prednizona (prema 2)

Doza (ekvivalent prednizona)	Preporučeni dekrementi smanjivanja doze	Vremenski interval
>40 mg	10 mg	Tjedno
20–40 mg	5 mg	Tjedno
10–20 mg	2,5 mg	Svakih 1–4 tjedna*
5–10 mg	1 mg	Svakih 1–4 tjedna*
5 mg *kod ove doze preporuča se prebaciti na hidrokortizon u dozi 20 mg (podijeljeno u 2–3 doze)	1 mg prednizona ili 5 mg hidrokortizona (ako nema kliničkih ili laboratorijskih znakova AI)	Svakih 1–4 tjedna* (nakon 4 tjedna provjeriti jutarnju koncentraciju kortizola)

* Ovisno o duljini primjene kronične glukokortikoidne terapije

glukokortikoidima potrebno je pažljivo praćenje kliničkih znakova pojave relapsa bolesti, ali i AI (9, 15, 25).

U bolesnika koji su u postupku ukidanja terapije glukokortikoidima na fiziološkoj dozi hidrokortizona, prije potpunog ukidanja terapije preporučuje se izmjeriti jutarnju koncentraciju kortizola barem 24 sata nakon prethodne doze lijeka (2, 25). Koncentracija kortizola viša od 350 nmol/L ukazuje na oporavak HHA osovine. U slučaju da je koncentracija kortizola niža od 110 nmol/L oporavak adrenalne funkcije nije dostatan te se preporučuje nastaviti sa supstitucijskom terapijom i ponoviti određivanje jutarnje koncentracije kortizola za nekoliko tjedana ili mjeseci (2, 25, 29). Ako je jutarnja koncentracija kortizola između 110 i 350 nmol/L, terapija se može postupno prekinuti, no i dalje postoji mogućnost djelomične adrenalne supresije te se u te djece preporuča primjena hidrokortizona u stanjima stresa uz kontrolu koncentracije kortizola svakih nekoliko tjedana /mjeseci. Ako isto potraje, preporučuje se provođenje ACTH testa kako bi se točnije utvrdilo je li adrenalna funkcija dostatna (20, 29). Adrenalna funkcija se, nakon prekida dugotrajne glukokortikoidne terapije, uglavnom oporavlja kroz period od nekoliko mjeseci, no supresija može trajati i do čak dvije godine (9, 15, 20). Nakon ukidanja steroidne terapije preporučuje se procijeniti HHA osovinu mjerenjem jutarnjeg kortizola, a po potrebi i stimulacijskim ACTH testom (1, 25). Preporuka za primjenu stres doza glukokortikoida treba ostati sve dok nije potvrđeno da se HHA os potpuno oporavila (2, 9). U osoba koji uzimaju glukokortikoidnu terapiju, u tijeku su spuštavanja doze lijeka ili su dugotrajnu terapiju prekinuli unutar minimalno 6 mjeseci, a nisu procijenili funkciju nadbubrežnih žlijezda, preporučuje se u stanjima težih stresnih

situacija primijeniti stresne doze hidrokortizona, a pojava hemodinamske nestabilnosti, povraćanja i proljeva treba pobuditi sumnju na razvoj adrenalne krize (2).

ADRENALNA KRIZA

Adrenalna kriza je najteži oblik AI, akutno, po život opasno stanje koje zahtijeva brzu dijagnozu i terapiju (2, 9, 16). Najčešće se javlja na podlozi kronične, neprepoznate AI u slučaju interkurentne infekcije ili drugog distresa, no može biti i posljedica naglo nastale AI ili naglog prekida kronične glukokortikoidne terapije. Valja imati na umu da adrenalna kriza može nastati i u slučaju težeg distresa tijekom korištenja, smanjivanja doze ili unutar 6 mjeseci od prekida kronične glukokortikoidne terapije. Klinički se očituje bolovima u trbuhu, mučninom i povraćanjem, proljevom, dehidracijom, hiperpireksijom, izrazitom i tvrdokornom hipotenzijom, klonulošću i simptomima hipoglikemije koji mogu rezultirati razvojem konvulzija ili kome (20). Akutnu AI treba liječiti bez odgađanja parenteralnom (intravenskom ili intramuskularnom) primjenom hidrokortizona u dozi 100 mg/m²/dan i bolusom fiziološke otopine (10 ml/kg), a u slučaju hipoglikemije i bolusom 10 % glukoze (2 ml/kg) (9, 28, 30). Kada je tjelesnu površinu teško procijeniti, u hitnosti se doza hidrokortizona može odrediti i empirijski prema dobi djeteta pa se djeci do 3 godine daje 25 mg, djeci od 3–12 godina 50 mg, a djeci iznad 12 godina 100 mg hidrokortizona intramuskularno ili intravenski. Nakon inicijalne doze hidrokortizona, terapiju je potrebno nastaviti kao kontinuiranu infuziju u dozi 100 mg/m²/dan ili istu dozu raspodijeliti u 4 doze za vrijeme trajanja krize uz parenteralnu rehidraciju glukozno-elektrolitnom otopinom u svrhu održavanja intravaskularnog volumena te nadoknade glukoze

i natrija (5 % otopina glukoze / 0,9 % otopina NaCl-a, glukosalina I, prema dnevnim potrebama) (Slika 1). Po stabilizaciji djetetova stanja, dozu hidrokortizona treba postepeno smanjivati tijekom 2–3 dana do doze održavanja koja se može primjenjivati na usta (9, 16).

ŠTO MOŽEMO UČINITI BOLJE?

Liječnici, pedijatri, u vrijeme zbrinjavanja akutne bolesti ili traume u djeteta trebaju biti svjesni da kronična supstitucijska terapija hidrokortizonom označava postojanje AI u tog djeteta, kao i vjerojatno postojanje AI u svakog djeteta koje ima ili je nedavno prekinulo kroničnu glukokortikoidnu terapiju. U te djece moramo biti spremni korigirati dozu njihove postojeće terapije ili primijeniti stres doze hidrokortizona.

U svrhu smanjivanja morbiditeta i mortaliteta povezanog s AI, prilikom propisivanja glukokortikoida u liječenju svaki liječnik treba imati na umu primjenu najniže moguće doze koja omogućuje kontrolu simptoma. Kada god je moguće, glukokortikoidnu terapiju treba primjenjivati jednom dnevno, po mogućnosti ujutro kako bi se minimizirala mogućnost supresije HHA osi (20). Treba biti svjestan rizika razvoja AI u djece koja imaju povećan rizik za njezin razvoj treba povremeno učiniti probir na AI, iako nema simptoma koji bi na nju upućivali (20, 25). Obitelji oboljele djece treba educirati o prepoznavanju situacija koje zahtijevaju primjenu stres doza glukokortikoida, kao i o njihovom načinu primjene te o potrebi traženja hitne medicinske pomoći (15, 20, 31).

Skraćenice:

AI	– insuficijencija nadbubrežnih žlijezda/adrenalna insuficijencija (engl. <i>adrenal insufficiency</i>)
ACTH	– adrenokortikotropni hormon (engl. <i>adrenocorticotrophic hormone</i>)
APS	– autoimuni poliglandularni sindrom (engl. <i>autoimmune polyglandular syndrome</i>)
CRH	– kortikotropin oslobađajući hormon (engl. <i>corticotropin releasing hormone</i>)
HHA	– hipotalamo-hipofizno-adrenalna (engl. <i>hypothalamo-hypophyseal adrenal</i>)
KAH	– kongenitalna adrenalna hiperplazija
MC2R	– melanokortinski receptor – 2 (engl. <i>Melanocortin 2 receptor</i>)
MSH	– hormon koji stimulira melanocyte (engl. <i>melanocyte-stimulating hormone</i>)

MRAP – akcesorni protein melanokortinskog receptora – 2 (engl. *Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein*)

npr. – na primjer

NŽ – nadbubrežne žlijezde

POMC – proopiomelanokortin (engl. *proopiomelanocortin*)

SIADH – sindrom neprimjernog lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)

LITERATURA

- Buğrul F, Murat NÖ. Treatment and follow-up of non-stress adrenal insufficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025;17(Suppl 1):91–9.
- Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteyn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2024;190:G25–51.
- El-Matary W, Carroll MW, Deslandres C, Griffiths AM, Kuenzig ME, Mack DR, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: Special populations—children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol* 2023;6:S35–44.
- Bansal N, Goyal A, Duong T, Patel S, Ishak A. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. *Autoimmun Rev*. 2023; 22:103337.
- Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol*. 2010;61:81–109, C1–11. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100321.
- McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18:1353–63. doi:10.1038/nn.4086.
- Leistner C, Menke A. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55–64.
- Tafet GE, Nemeroff CB. The links between stress and depression: psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2016;28:77–88.
- Kilberg MJ, Vogiatzi MG. Adrenal Insufficiency in Children. In: Feingold KR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2024.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. Chapter: The Adrenal Cortex and Adrenocortical Hormones.
- Gallo-Payet N, Martinez A, Lacroix A. Editorial: ACTH action in the adrenal cortex: From molecular biology to pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:101.
- Webb TR, Chan L, Cooray SN, Cheetham ME, Chapple JP, Clark AJL. Distinct melanocortin 2 receptor accessory pro-

- tein domains are required for melanocortin 2 receptor interaction and promotion of receptor trafficking. *Endocrinology* 2009;150:720–6.
13. Cay M, Ucar C, Senol D, Cevirgen F, Ozbag D, Altay Z, et al. Effect of increase in cortisol level due to stress in healthy young individuals on dynamic and static balance scores. *North Clin Istanbul* 2018;5:295–301.
 14. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*. 1999;282:671–6.
 15. Nachawi N, Li D, Lansang MC. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency and glucocorticoid withdrawal syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2024;91:245–55.
 16. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: diagnosis, management, and new therapies. *Int J Pediatr*. 2018;2018:1739831.
 17. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–89.
 18. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations. *Nat Genet*. 1998;19:155–7.
 19. Kamoi K, Tamura T, Tanaka K, Ishibashi M, Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of thirst and vasopressin in adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1584–8.
 20. Ahmet A, Rowan-Legg A, Pancer L. Adrenal suppression from exogenous glucocorticoids: Recognizing risk factors and preventing morbidity. *Paediatr Child Health*. 2021;11;26:242–54. doi: 10.1093/pch/pxab015.
 21. Jonetz-Mentzel L, Wiedemann G. Establishment of reference ranges for cortisol in neonates, infants, children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 1993;31:525–30.
 22. Coshway LK, Indyk JA, Bowden SA. Repeating ACTH Stimulation Test Is Necessary to Diagnose ACTH Deficiency in Neonatal Hypopituitarism With Initial False Negative Result. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14563385. doi: 10.1177/2333794X14563385.
 23. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–89.
 24. Claahsen - van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia – current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022;43:91–159. doi: 10.1210/edrv/bnab016.
 25. Improda N, Chioma L, Capalbo D, Bizzarri C, Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest* 2025;48:37–52.
 26. Holterhus P-M, Kulle A, Till A-M, Stille C, Lamprecht T, Vieth S, et al. Pilot study shows suppression of mineralocorticoid precursors under high-dose glucocorticoid therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Endocr Connect* 2023;12.
 27. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, Kamboj MK, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med* 2020;68:16–25.
 28. Bowden SA, Connolly AM, Kinnett K, Zeitler PS. Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy: Clinical practice recommendations. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:31–41.
 29. Maguire AM, Biesheuvel CJ, Ambler GR, Moore B, McLean M, Cowell CT. Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:683–91.
 30. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child* 2023;108:871–8.
 31. Çamtosun E, Sangün Ö. Treatment and prevention of adrenal crisis and family education. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025;17:80–92.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Lana Njavro, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb

e-mail: lananjavro@yahoo.com

SUMMARY

Adrenal insufficiency and stress-management in a child on chronic glucocorticoid therapy

Anita Špehar Uroić, Lana Njavro

Adrenal insufficiency is a frequently underestimated disorder that, if unrecognized, increases the risk of adverse outcomes during acute illnesses and diagnostic or therapeutic interventions. The rising incidence of chronic diseases commonly treated with glucocorticoids has made iatrogenic adrenal insufficiency a significant concern even within the pediatric population.

The aim of this paper is to emphasize the importance of acknowledging and promptly recognizing signs of adrenal insufficiency in children, both in those receiving chronic hydrocortisone replacement therapy for previously diagnosed adrenal insufficiency and in those on long-term glucocorticoid therapy in whom adrenal insufficiency may remain undetected.

Through a systematic review and analysis of relevant scientific literature, clinical guidelines, and textbooks, we provide an overview of the pathophysiology underlying adrenal insufficiency, its recognition, and management, with special emphasis on adrenal insufficiency induced by chronic glucocorticoid therapy. By synthesizing available recommendations and guidelines, we outline strategies for identifying risk factors for adrenal insufficiency, offer management recommendations for acute illness and stress, and propose guidance for the safe tapering and discontinuation of chronic glucocorticoid therapy.

Raising awareness of iatrogenic adrenal insufficiency in children treated with long-term glucocorticoids, recognizing that these patients are unable to mount an adequate stress response, and educating physicians and caregivers on timely action in emergencies are fundamental steps toward reducing the risk of severe complications.

Keywords: ADRENAL INSUFFICIENCY; GLUCOCORTICOIDS; HYDROCORTISONE; RISK FACTORS

Kortikofobija u pedijatrijskoj praksi – izazovi i strategije u primjeni lokalnih kortikosteroida

Arnes Rešić^{1,2}, Sanita Maleškić Kapo³, Nives Pustišek^{1,4}

Kortikofobija, definirana kao pretjerani strah, zabrinutost ili nepovjerenje prema primjeni kortikosteroida, česta je u pedijatrijskoj praksi, osobito u liječenju atopijskog dermatitisa. Iako su topikalni kortikosteroidi temelj protuupalnog liječenja atopijskog dermatitisa te su, uz pravilnu primjenu, učinkoviti i sigurni, strahovi roditelja i pacijenata često dovode do nedovoljnog ili nepravilnog korištenja, što posljedično rezultira slabijom kontrolom bolesti. Najčešće brige uključuju mogućnost stanjivanja kože, imunološke supresije, usporavanja rasta te pojave „ovisnosti o steroidima“, pri čemu značajan utjecaj imaju informacije s interneta, društvenih mreža te savjeti iz okoline.

Kortikofobija je jednako prisutna i među zdravstvenim djelatnicima, osobito farmaceutima i liječnicima obiteljske medicine, što dodatno doprinosi nedosljednim preporukama i nesigurnosti roditelja. TOPICOP ljestvica, validirani instrument za procjenu kortikofobije, omogućuje prepoznavanje specifičnih uvjerenja i briga koje utječu na adherenciju.

Prema literaturi, kortikofobija je prisutna u 21–77 % roditelja djece s atopijskim dermatitisom te u 36–84 % odraslih bolesnika. Ključne intervencije za njezino smanjivanje uključuju strukturiranu edukaciju, demonstraciju pravilne primjene topikalnih pripravaka, jasne i usklađene preporuke zdravstvenih djelatnika te emocionalnu potporu roditeljima. Izgradnja povjerenja i personalizirana komunikacija često imaju veći učinak od pukog informiranja o sigurnosti lijekova.

Uspješno prepoznavanje i ciljano smanjivanje kortikofobije ključno je za postizanje dobre adherencije i optimalnih terapijskih ishoda u djece s atopijskim dermatitisom. Strah treba pretvoriti u znanje, a edukaciju u sastavni dio liječenja kako bi se osigurala učinkovita i sigurna primjena lokalnih kortikosteroida.

Ključne riječi: PRIDRŽAVANJE LIJEČENJA; DERMATITIS, ATOPIJSKI; DIJETE; PRIMJENA, TOPIKALNA

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

²Fakultet zdravstvenih znanosti Sveučilišta u Splitu

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Čekaluša 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁴Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

UVOD

Fobija (grč. *phóbos* – strah, bijeg) označava izražen i trajan strah, najčešće prekomjeran ili neopravdan, koji se javlja u očekivanju specifičnog objekta ili situacije. Fobični strah može biti potaknut različitim podražajima (životinjama, osobama, situacijama, aktivnostima, postupcima i dr.) te je često praćen negativnim osjećajima i uvjerenjima. Fobije se susreću i u kontekstu primjene lijekova, kako lokalnih tako i sustavnih, i to ne samo među pacijentima i roditeljima nego i među zdravstvenim djelatnicima. U farmakoterapiji se fobični strahovi najčešće odnose na sigurnosni profil lijekova.

Kortikofobija označava pretjeranu zabrinutost, strah, nepovjerenje ili nevoljkost u korištenju kortikosteroida među pacijentima, njihovim roditeljima/skrbnicima te zdravstvenim djelatnicima. Ona odražava negativna uvjerenja i osjećaje povezane sa sigurnosnim profilom kortikosteroida, unatoč njihovoj dokazanoj učinkovitosti i sigurnosti pri pravilnoj primjeni.

Prirodni i sintetski kortikosteroidi (glukokortikoidi) primjenjuju se u liječenju niza bolesti (1). Najčešće se koriste u terapiji upalnih, alergijskih i imunoloških poremećaja te za postizanje kontrolirane imunosupresije kod bolesnika nakon transplantacije organa. Primjenjuju se i u dijagnostici i određivanju uzroka Cushingova sindroma te u liječenju adrenalne insuficijencije. U određenim akutnim i životno ugrožavajućim situacijama, poput anafilaktičke reakcije, septičkog šoka ili sindroma aktivacije makrofaga, liječnici ponekad posežu za visokim dozama kortikosteroida. Iako dokazi o njihovoj učinkovitosti u tim stanjima nisu uvijek jednoznačni, primjena može biti opravdana potencijalnim koristima. Kortikosteroidi su lako dostupni, brzo djeluju i općenito se dobro podnose kada se koriste kratkotrajno i u niskim dozama. Ipak, zbog širokog spektra mogućih nuspojava i kumulativne toksičnosti, njihova se sustavna primjena treba ograničiti na jasno definirane i klinički opravdane situacije.

Kortikofobija je prisutna i pri sustavnoj i pri lokalnoj primjeni kortikosteroida. Lokalni kortikosteroidi (LK) predstavljaju zlatni standard u liječenju brojnih upalnih i autoimunih bolesti kože, uključujući i atopijski dermatitis (AD) (2). Unatoč snažnim

dokazima koji potvrđuju njihovu protuupalnu učinkovitost i dugoročnu sigurnost uz pravilnu primjenu, pacijenti često razvijaju strah od njihove uporabe.

U ovom radu naglasak je stavljen na kortikofobiju povezanu s lokalnom primjenom kortikosteroida u liječenju AD.

LOKALNA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA U KOŽNIM BOLESTIMA

Kad god je moguće, preporučuje se lokalna primjena kortikosteroida jer omogućuje visoku koncentraciju lijeka na mjestu bolesti uz manji rizik sistemskih nuspojava. Lokalna primjena obuhvaća topikalnu terapiju kod upalnih dermatoza, inhalacijsku primjenu u liječenju astme te intraartikularne injekcije kod pojedinih reumatoloških stanja.

Stupanj apsorpcije topikalno primijenjenih glukokortikoida razlikuje se ovisno o brojnim čimbenicima, uključujući lokalizaciju na koju se lijek nanosi, integritet kožne barijere, debljinu rožnatog sloja, prisutnost pomoćnih tvari koje potiču prodiranje lijeka te eventualnu primjenu okluzivnog povića, koji dodatno povećava apsorpciju. Sistemska apsorpcija LK veća je na upaljenoj nego na neoštećenoj koži, a osobito je izražena u dojenčadi zbog tanjeg stratum corneuma u odnosu na odrasle. Područja s tankom epidermom znatno su propusnija od regija s debljom kožom, što dodatno povećava rizik sistemske izloženosti (3).

LK imaju ključnu ulogu u liječenju brojnih upalnih i autoimunih kožnih bolesti, poput AD-a, alergijskog kontaktnog dermatitisa, radijacijskog dermatitisa, psorijaze, vitiliga, lichen planusa i diskoidnog lupusa. Djeluju putem više mehanizama, uključujući protuupalni, antiproliferativni i imunosupresivni učinak (4).

LK dostupni su u različitim farmaceutskim oblicima (mast, krema, losion, gel, pjena), a izbor odgovarajuće formulacije ključan je za učinkovitost terapije i smanjenje rizika nuspojava. Formulacije sadrže različite sastojke, poput emolijensa, humektansa, emulgatora, otapala i konzervansa, koji osiguravaju stabilnost pripravka i adekvatan prodor lijeka u kožu. Primjeren oblik omogućuje brži ulazak lijeka u epidermis, jednostavniju pri-

mjenu i bolju prihvaćenost, dok pogrešan izbor može smanjiti terapijski učinak ili čak pogoršati simptome.

- **Masti** su najokluzivnije i omogućuju najveću apsorpciju lijeka, zbog čega su korisne za suhe i zadebljane lezije, iako ih pacijenti često slabije prihvaćaju zbog masne teksture, osobito na većim ili dlakavim površinama.
- **Kreme** se lako nanose, dobro podnose i prikladne su za većinu akutnih i subakutnih ekcematoznih promjena; po potentnosti se nalaze između masti i losiona.
- **Losioni** su tekući pripravci koji hlade i suše kožu, prikladni su za vlažne i eksudirajuće lezije te za primjenu na velikim ili dlakavim područjima, poput vlasišta.
- **Gelovi** se brzo upijaju i osobito su korisni u regijama s gustom dlakom, no pripravci s alkoholom mogu izazvati pečenje na oštećenoj koži.
- **Pjene** se vrlo lako nanose, dobro raspoređuju i često su najbolje prihvaćene među pacijentima, osobito kod upaljene kože i kod dermatitoza vlasišta, što može znatno poboljšati adherenciju.

U pravilu se preporučuje započeti s najslabijim djelotvornim pripravkom i koristiti ga najkraće potrebno razdoblje. Temeljna načela pravilne primjene uključuju dosljedno i tehnički ispravno nanošenje lijeka te edukaciju roditelja o načinu korištenja.

Primjena kortikosteroidnih krema i masti zahtijeva pravilnu tehniku kako bi se postigao optimalan terapijski učinak i smanjio rizik nuspojava. Prije nanošenja potrebno je oprati ruke i nježno očistiti zahvaćeno područje, a kožu osušiti tapkanjem. Količina pripravka treba biti dovoljna da se u tankom sloju prekrije promijenjena koža. Kod većih površina liječnik može odrediti potrebnu količinu s pomoću „jedinice vrška prsta“ (FTU, engl. *adult fingertip unit*).

Pripravak se ravnomjerno nanosi i lagano utrljava dok se potpuno ne upije. Nakon primjene ruke treba ponovno oprati, osim ako se lijek nanosi upravo na šake. Od ključne je važnosti koristiti tanki sloj pripravka, čime se smanjuje mogućnost prekomjerne apsorpcije i rizik sistemskih nuspojava.

PRIMJENA LOKALNIH KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA

AD je česta kronično recidivirajuća upalna bolest kože praćena svrbežom, suhoćom i bolnošću, a pojavljuje se u osoba s atopijskom konstitucijom. Jedna je od najčešćih kožnih bolesti, s prevalencijom od 2–10 % u odraslih te do 20 % u djece. Klinička slika, ovisno o dobi bolesnika, najčešće uključuje suhu kožu, eritem i intenzivan svrbež (5).

Dijagnoza AD-a temelji se na kliničkoj slici uz procjenu težine bolesti spomoću standardiziranih kriterija. Najčešće se koriste Hanifin i Rajka kriteriji, „Millennium“ kriteriji te smjernice Američke akademije za dermatologiju (6–9). Za objektivnu evaluaciju aktivnosti bolesti danas su dostupni različiti validirani instrumenti, među kojima su SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) i Eczema Area and Severity Index (EASI) najbolje proučeni i najpouzdaniji.

Osnova liječenja svakog bolesnika s AD-om uključuje opće mjere:

- edukaciju oboljelih i članova obitelji
- redovitu primjenu emolijensa
- prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika koji pogoršavaju dermatitis.

Lokalna terapija AD-a sastoji se od primjene emolijensa i slabo potentnih LK u blažim slučajevima, dok se u težim oblicima primjenjuju visoko potentni LK ili lokalni inhibitori kalcineurina. Primjena LK predstavlja prvu liniju lokalnog protuupalnog liječenja, osobito u akutnoj fazi bolesti (8).

LK se obično primjenjuju dva puta dnevno, jedino se kortikosteroidi nove generacije (mometazon i metilpredizolon aceponat) primjenjuju jedan puta dnevno (9). Količina primijenjenog lijeka važan je čimbenik: pravilno doziranje osigurava dobar terapijski učinak, uz minimalan rizik nuspojava povezanih s prekomjernom primjenom.

S primjenom LK-a važno je započeti čim se pojave prvi znakovi upale. Najjednostavnija metoda za određivanje potrebne količine jest FTU. Količina pripravka istisnutog iz tube promjera 5 mm na jagodicu odraslog kažiprsta (od distalnog interfa-

langealnog zgloba do vrha prsta) iznosi približno 0,5 g, što je dovoljno za površinu veličine dvaju dlanova odrasle osobe.

LK mogu se primjenjivati i pod okluzijom. Okluzivni povoji dodatno hidratiziraju kožu te značajno povećavaju apsorpciju i potentnost pripravka. Vlažni povoji koriste se u težim akutnim egzacerbacijama, osobito u djece, radi bržeg postizanja terapijskog učinka. Riječ je o tehnici u kojoj se koža, na koju je prethodno nanesen lokalni pripravak (obično slabo do umjereno potentni LK, a u fazi regresije bolesti i emolijens), prekriva s dva sloja zavoja ili gaze: najprije vlažnim, a potom suhim slojem. Time se povećava prodiranje lijeka u kožu, smanjuje transepidermalni gubitak vode i sprječava grebanje kože.

Primjena LK u AD-u može biti reaktivna ili proaktivna.

- **Reaktivna terapija** podrazumijeva primjenu lokalne protuupalne terapije (LK ili inhibitora kalcineurina) samo na vidljive promjene, i to onoliko dugo koliko je potrebno kako bi se postigla regresija.
- **Proaktivna terapija** uključuje primjenu lokalne protuupalne terapije dvaput tjedno na prethodno zahvaćena područja, u kombinaciji s redovitim primjenom emolijensa. U ovom pristupu prednost se obično daje lokalnim inhibitorima kalcineurina. Proaktivna terapija može značajno smanjiti učestalost egzacerbacija AD-a. Ako se provodi s LK, može trajati do 20 tjedana (8).

POTENTNOST, DOZIRANJE I NUSPOJAVE LOKALNIH KORTIKOSTEROIDA

LK izazivaju vazokonstrikciju kože, a intenzitet ovog učinka dobro odražava njihovu jačinu. Stupanj vazokonstrikcije ujedno korelira s kliničkim protuupalnim učinkom, što se koristi kao osnova za razvrstavanje kortikosteroida u skupine potentnosti.

Prema jačini djelovanja, LK se dijele u četiri skupine:

- **blagi kortikosteroidi (skupina I):** npr. hidrokortizon 2,5 %;
- **srednje jaki kortikosteroidi (skupina II):** npr. alklometazon-dipropionat (krema, mast);

- **jaki kortikosteroidi (skupina III):** metilprednizolon-aceponat (krema, mast); mometazon (krema, mast, otopina za kožu); betametazon-dipropionat (krema, mast, otopina za kožu, sprej za kožu);
- **vrlo jaki kortikosteroidi (skupina IV):** npr. klobetazol (šampon).

Kombinirani pripravci jakih kortikosteroida i antibiotika uključuju betametazon s gentamicinom (krema, mast), betametazon sa salicilnom kiselinom (krema, mast, otopina), betametazon i vitamin D (gel, pjena, mast), te fusidatnu kiselinu s betametazonom (krema).

Odabir kortikosteroida prikladne potentnosti ovisi o lokalizaciji promjena, izraženosti upale i dobi bolesnika. Prosječne mjesečne količine umjereno teških LK koje se smatraju sigurnima iznose približno:

- **15 g** za dojenčad
- **30 g** za djecu
- **60-90 g** za adolescente i odrasle osobe (10, 11).

Potentni LK ne preporučuju se za primjenu na osjetljivim regijama poput lica, vrata, pregiba i genitalnog područja, gdje je apsorpcija znatno veća, a time i rizik sistemskih nuspojava.

Moguće lokalne nuspojave uključuju:

- stanjivanje kože (atrofiju)
- purpuru
- teleangiektazije
- strije
- pojačanu dlakavost (hipertriozu)
- akneiformne promjene
- reakcije nalik rozaceji (npr. steroidni dermatitis, perioralni dermatitis)
- depigmentaciju
- usporeno cijeljenje
- pogoršanje ili širenje postojećih infekcija kože.

Također se može razviti kontaktni dermatitis, kao i druge rjeđe nuspojave (12).

LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA PREMA TEŽINI BOLESTI

Kod blagih oblika AD-a (SCORAD <25; EASI 1,1-7,0), uz redovitu njegu kože emolijensima, izbje-

gavanje relevantnih čimbenika pogoršanja AD, edukaciju oboljelih/roditelja, tijekom pogoršanja provodi se lokalna protuupalna terapija LK-ima i lokalnim inhibitorima kalcineurina (takrolimus mast 0,03 % ili 0,1 %; pimekrolimus krema 1 %).

Kod srednje teških oblika AD-a (SCORAD 25–50; EASI 7,1–21), uz reaktivnu lokalnu protuupalnu terapiju (LK, često potentnije skupine i lokalni inhibitori kalcineurina), savjetuje se i proaktivna lokalna protuupalna terapija. Ukoliko lokalna terapija ne dovede do zadovoljavajućeg učinka, savjetuje se fototerapija (najčešće UVB uskog spektra; rjeđe UVA1 ili PUVA), odnosno sistemska terapija.

Kod teških oblika AD-a (SCORAD >50; EASI >21,1) koji slabo reagiraju na lokalnu terapiju i fototerapiju, odnosno bolest ima veliki utjecaj na kvalitetu života indicirano je sustavno imunosupresivno liječenje (ciklosporin, metotreksat, azatioprin ili mikofenolat mofetil).

Kod srednje teških i teških oblika koji ne reagiraju na lokalnu terapiju i/ili fototerapiju, koji ne postižu stabilan terapijski odgovor ili razvijaju nuspojave pri primjeni konvencionalnih sustavnih imunosupresiva, opravdano je uvođenje biološke terapije ili inhibitora Janus kinaze (JAK-inhibitora). Također, ako se nakon prekida sustavne konvencionalne terapije stanje ponovno pogorša, sljedeći terapijski korak jest prelazak na biološku terapiju ili JAK-inhibitore (5).

Razlike u pristupima liječenju AD, kao i stavovi zdravstvenih djelatnika prema LK, utječu na kliničko odlučivanje i, u konačnici, na terapijske ishode. Ovi čimbenici, uz dezinformacije široko dostupne na internetu, mogu biti glavni uzrok neadekvatne adherencije i rezultirati neuspjehom u liječenju bolesnika s AD-om.

KORTIKOFBIJA KOD PRIMJENE LOKALNIH KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA

Kortikofobija kao pojava javlja se ne samo među bolesnicima, njihovim roditeljima i skrbnicima, nego i među zdravstvenim djelatnicima. Riječ je o široko rasprostranjenom fenomenu koji značajno utječe na odluke o liječenju i terapijske ishode.

Slaba adherencija ili pogrešna primjena među najčešćim su uzrocima neadekvatnog odgovora na liječenje AD-a. Na adherenciju utječu različiti čimbenici, uključujući strah od nuspojava, prethodna negativna iskustva s topikalnim pripravcima, financijski trošak terapije te nedovoljnu edukaciju roditelja o prirodi dermatološke bolesti i očekivanom tijeku poboljšanja. Kortikofobija je osobito izražena među roditeljima djece s AD-om te uvelike određuje dosljednost primjene LK-a.

Ljekarnici i liječnici obiteljske medicine imaju ključnu ulogu u pružanju informacija o lokalnoj primjeni kortikosteroida, a njihove preporuke i stavovi snažno utječu na percepciju pacijenata. Laka dostupnost informacija putem interneta i društvenih mreža dodatno pridonosi širenju zabrinutosti, često zbog netočnih i senzacionalističkih sadržaja o neželjenim učincima kortikosteroida. Strah od kortikosteroida univerzalan je i složen problem te jedan od glavnih razloga nedovoljne kontrole bolesti i neadekvatnih terapijskih ishoda.

Za poboljšanje adherencije nužna je dodatna edukacija zdravstvenog osoblja o racionalnoj, učinkovitoj i sigurnoj primjeni ovih lijekova, kao i jačanje komunikacijskih vještina kako bi se roditeljima i pacijentima pružile jasne, dosljedne i znanstveno utemeljene informacije. Smatra se kako je nedovoljna edukacija o pravilnoj uporabi i dobrobitima lokalnih kortikosteroida glavni pokretač kortikofobije.

Važno je razumjeti što najviše zabrinjava roditelje pri primjeni LK. Najčešće uvjerenje jest kako će kortikosteroidi nepovratno stanjiti kožu (13). U pedijatrijskoj populaciji roditelji često izražavaju i strah od imunološke supresije te usporavanja rasta. Velik broj roditelja ističe obitelj, prijatelje i internet kao glavne „izvore informacija“ (13). U jednoj studiji na 300 pacijenata s AD-om, čak 81 % roditelja smatralo je da prednosti LK ne nadmašuju njihove nedostatke, a mnogi su izražavali zabrinutost zbog primjene „previše kreme“ (14).

Mnogi bolesnici i roditelji ne iznose otvoreno svoju zabrinutost, ali je pokazuju kroz ponašanje – smanjivanje doze, izbjegavanje primjene, prečesto traženje potvrde liječnika. Pritom se pokazuje kako samo povećanje količine informacija ne mora biti dovoljno za smanjenje strahova, jer je kortikofobija u velikoj mjeri emocionalno, a ne isključivo racionalno uvjetovan fenomen.

Iako su LK sigurni i učinkoviti uz pravilnu primjenu, prema podacima iz literature strah od njihove uporabe prisutan je u 21–77 % roditelja djece s AD-om te u 36–84 % odraslih bolesnika (15). U sustavnom pregledu 16 studija Li i suradnici pokazali su zabrinjavajući porast kortikofobije – iz raspona 21 % na čak 83,7 % u novijim istraživanjima (16).

TOPICOP LJESTVICA I ISTRAŽIVANJA KORTIKOFBIJE

Procjena stupnja kortikofobije važan je korak u razumijevanju adherencije i optimizaciji liječenja AD-a. TOPICOP je prva validirana ljestvica razvijena za procjenu kortikofobije u odraslih bolesnika i roditelja djece s AD-om (17). Riječ je o standardiziranom instrumentu koji procjenjuje specifična uvjerenja, brige i ponašanja povezana s primjenom LK. Sastoji se od 12 tvrdnji koje zahvaćaju dvije glavne dimenzije: *brige* i *uvjerenja*. Cilj ljestvice nije procijeniti opravdanost tih briga, nego odrediti u kojoj mjeri one utječu na adherenciju.

Skala je razvijena u Francuskoj, no njezine dimenzije nisu kulturološki specifične, što omogućuje međunarodnu primjenu uz lingvističku i kulturološku adaptaciju. Engleska verzija već je dostupna i ocijenjena od strane stručnog panela, čime se olakšava korištenje u međunarodnim istraživanjima. TOPICOP omogućuje kliničarima prepoznavanje konkretnih barijera koje ometaju pravilnu primjenu terapije te individualizaciju komunikacije s pacijentom ili roditeljem. Ovaj validirani alat može pomoći u smanjenju strahova i briga te poboljšanju terapijskih ishoda (17).

PREGLED ISTRAŽIVANJA KORTIKOFBIJE U PACIJENATA

Dostupni podaci o kortikofobiji u pacijenata, roditelja/skrbnika i zdravstvenih djelatnika te o njezinoj utjecaju na liječenje i dalje su relativno oskudni. Međutim, postoje jasni dokazi kako je kortikofobija vrlo česta, a jedan od najvažnijih čimbenika njezine prisutnosti jest neadekvatna komunikacija ili nesigurnost zdravstvenih djelatnika u vezi s propisivanjem i primjenom LK.

Istraživanja pokazuju kako kortikofobija nije samo posljedica nedostatka znanja, već i rezultat emo-

cionalnih uvjerenja, proturječnih savjeta te jakog utjecaja dezinformacija iz okoline. Više recentnih studija potvrđuje kako se kortikofobija može održavati i širiti unatoč edukacijskim intervencijama, što ukazuje na važnu psihološku komponentu problema.

Studije također pokazuju kako mlađi pacijenti iskazuju veće stope kortikofobije, vjerojatno zbog zabrinutosti oko mogućih komplikacija terapije. Ovo oklijevanje predstavlja značajan klinički izazov jer može kompromitirati terapijsku učinkovitost unatoč dobro utvrđenom sigurnosnom profilu pravilno primijenjenih LK (18).

Utjecaj kortikofobije na liječenje je znatan. Njegovatelji često koriste nedovoljnu količinu pripravka, izbjegavaju nanošenje na osjetljiva područja poput lica ili prerano prekidaju terapiju čim primijete blago poboljšanje (19). Takvo nepridržavanje doводи do ponovljenih i težih pogoršanja bolesti, produljene patnje djeteta i, posljedično, potrebe za snažnijim sistemskim tretmanima, koji nose vlastiti rizik.

Određeni čimbenici povezani su s većom vjerojatnošću pojave kortikofobije. Roditelji djece s kroničnim i vidljivim dermatološkim stanjima pokazuju višu razinu straha u usporedbi s roditeljima djece s akutnim kožnim bolestima. Demografski trendovi pokazuju kako žene i mlađi roditelji češće iskazuju zabrinutost nego muškarci ili stariji roditelji. Učinak obrazovanja je složen: iako se očekuje da više obrazovanje smanjuje strah, neke studije sugeriraju kako obrazovaniji roditelji iskazuju veću zabrinutost, vjerojatno zbog veće izloženosti internetu i dezinformacijama (20).

Studija *Hrin i sur.* (2022.) pokazala je kako čak ni detaljna edukacija ni prezentacija podataka o sigurnosti topikalnih kortikosteroida ne dovode nužno do boljeg pridržavanja, jer strah od steroida ima snažnu emocionalnu i psihološku komponentu. Autori zaključuju kako informiranje samo po sebi nije dovoljno za smanjenje straha (21).

Smith i sur. (2017.) naglašavaju kako poruke o navodnim rizicima topikalnih steroida, koje pacijenti dobivaju od obitelji, prijatelja i putem interneta, snažno oblikuju percepciju sigurnosti terapije te su jedan od ključnih čimbenika loše adherencije, osobito u roditelja djece s AD-om (14). *O'Connor i Murphy* (2021.) dodatno ističu kako su obitelji

djece s AD-om posebno ranjive na dezinformacije zbog snažne želje za učinkovitim liječenjem. Prečesto traženje informacija na internetu i društvenim mrežama izlaže ih pogrešnim i zastrašujućim porukama o steroidima (22).

Contento i sur. (2021.) utvrdili su kako je steroidna fobija vrlo česta i neovisna o vrsti ili težini bolesti te da su najučinkovitije intervencije one koje uključuju praktičnu demonstraciju, edukativne materijale i videoprikaze, koji dokazano smanjuju strah i poboljšavaju adherenciju (23). *Johnson Girard i sur.* (2020.) ističu kako pacijenti često primaju proturječne informacije od dermatologa, liječnika obiteljske medicine i farmaceuta, dok dodatni utjecaj društvenih mreža i medija dodatno produbljuje strah (24).

Studija *Millard i Stratmana* (2019.) ukazuje na postojanje značajnog jaza u znanju i pristupu između dermatologa i farmaceuta, što dovodi do nedosljednih preporuka koje pacijenti dobivaju. Autori naglašavaju potrebu za dodatnom edukacijom i bolju komunikaciju među stručnjacima (25).

Konačno, *Lee i sur.* (2015.) potvrđuju kako su najčešći izvori dezinformacija internet, televizija i društvene mreže te kako pacijenti tim izvorima često pridaju veću težinu nego stručnim preporukama zdravstvenih djelatnika, što dodatno pridonosi strahu i izbjegavanju liječenja (26).

KORTIKOFBIJA MEĐU ZDRAVSTVENIM DJELATNICIMA

Osim među roditeljima i odraslim pacijentima, kortikofobija je istaknuta i među zdravstvenim djelatnicima. Istraživanja pokazuju kako je strah od primjene LK izražen upravo među profesionalcima koji su često prvi kontakt s pacijentima.

Rezultati istraživanja *Lambrechts i sur.* iz 2019. godine pokazuju kako je ukupna razina kortikofobije među zdravstvenim profesionalcima slična onoj u općoj populaciji pacijenata, a u farmaceuta i liječnika obiteljske medicine čak i izraženija (27). U istraživanju je sudjelovao 391 zdravstveni djelatnik: 118 farmaceuta, 100 pedijatar, 81 liječnik obiteljske medicine i 92 dermatologa. Prosječna ukupna vrijednost TOPICOP rezultata iznosila je

41,9 ± 14,9 %, što ukazuje na značajnu prisutnost kortikofobije među zdravstvenim profesionalcima, a ne samo među roditeljima i pacijentima.

Razina kortikofobije procjenjivana je korištenjem prilagođenog TOPICOP upitnika koji obuhvaća 12 tvrdnji o uvjerenjima, strahovima i oklijevanju u primjeni LK, pri čemu viši rezultat označava izraženiju fobiju. Odgovori su ocjenjivani četverostupanjskom Likertovom ljestvicom. Studija je provedena 2015. godine na dermatološkim skupovima u Flandriji, gdje su zdravstveni djelatnici dobrovoljno ispunjavali upitnike prije početka predavanja.

Prosječni TOPICOP rezultat od 41,9 % upućuje na umjerenu razinu kortikofobije među zdravstvenim djelatnicima. Najviše su vrijednosti zabilježene u domenama znanja-uvjerenja i briga, dok su promjene u ponašanju bile manje izražene. Farmaceuti i liječnici obiteljske medicine iskazivali su najvišu razinu kortikofobije, pedijatri umjerenu, a dermatolozi najnižu (prosječno 32,3 %). Razlike između skupina bile su statistički značajne, pri čemu su se dermatolozi jasno razlikovali od ostalih, što odražava njihovo šire iskustvo i veću sigurnost u primjeni LK.

Strahovi su se razlikovali među profesijama: farmaceuti i pedijatri najviše su se bojali oštećenja kože, dok su liječnici obiteljske medicine i dermatolozi isticali rizik sekundarnih infekcija. Primjena LK na osjetljivim regijama, osobito na kapcima, bila je čest izvor zabrinutosti u svim skupinama. U svakodnevnoj praksi većina je profesionalaca savjetovala prekid terapije čim se postigne poboljšanje, dok su dermatolozi najdosljednije poticali racionalnu i pravilnu primjenu pripravaka.

Primjena kortikosteroida u dojenčadi najčešće se obeshrabrivala među liječnicima obiteljske medicine, a u manjoj mjeri i među farmaceutima i pedijatrima. Preporuke o trajanju terapije bile su neujednačene: većina dermatologa, farmaceuta i obiteljskih liječnika savjetovala je primjenu do potpunog povlačenja promjena, dok su pedijatri često ograničavali terapiju na tjedan dana. Znanje o pravilnom doziranju, uključujući FTU metodu, bilo je skromno u svim skupinama, osobito među pedijatrima (27).

U istraživanju provedenom u Nizozemskoj, koje je uključivalo 407 zdravstvenih djelatnika različitih

profila (liječnike opće prakse, liječnike školske medicine, pedijatre, dermatologe, farmaceute i farmaceutske tehničare), korišten je validirani TOPICOP upitnik i scenariji kliničkih slučajeva (28). Rezultati su pokazali kako liječnici opće prakse i pedijatri češće propisuju manje potentne LK u odnosu na dermatologe, koji su konzervativan pristup primijenili u samo 9 % slučajeva. Također su uočene velike razlike u preporukama o načinu primjene i potrebnoj količini lijeka. Kortikofobija je bila izraženija među liječnicima opće prakse, školskim liječnicima i ljekarničkim osobljem u odnosu na dermatologe. Viši rezultati kortikofobije bili su povezani s propisivanjem manje potentnih kortikosteroida te s percepcijom duljeg trajanja jedne tube lijeka.

Razlike u pristupima liječenju mogu se djelomično objasniti različitim radnim kontekstima. Liječnici opće prakse rjeđe susreću pacijente s težim oblicima AD-a nego dermatolozi te češće započinju terapiju manje potentnim pripravcima, uz postupno intenziviranje liječenja. Kvalitativna istraživanja pokazuju kako liječnici opće prakse nerijetko izražavaju nesigurnost u procjeni potrebne količine topikalnog pripravka i nedostatak samopouzdanja pri propisivanju potentnih kortikosteroida (29).

Literaturni podaci također pokazuju kako zdravstveni djelatnici rjeđe preporučuju primjenu LK kod dojenčadi i bolesnika s težim oblicima AD-a nego kod adolescenata s blažim oblicima bolesti. Veća zabrinutost proizlazi iz straha od perkutane apsorpcije i mogućih nuspojava potentnih kortikosteroida (30).

Sve ove nesigurnosti upućuju na to da se strategije liječenja i edukacija pacijenata među različitim skupinama zdravstvenih djelatnika često razlikuju od važećih kliničkih smjernica, osobito među profesionalcima koji nisu dermatolozi. Nepridržavanje smjernica rezultat je složene interakcije stavova, te kognitivnih i okolišnih čimbenika, uključujući nedostatak znanja, neslaganje s preporukama, nisku samoefikasnost, skepticizam prema očekivanim ishodima, inerciju prakse i organizacijska ograničenja (31). Budući da su ove prakse istražene još uvijek u ograničenoj mjeri, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se detaljnije razumjeli uzroci i posljedice.

Zajednički, ove studije jasno ukazuju na potrebu za usklađenom, jasnom i praktično usmjerenom edukacijom pacijenata i zdravstvenih djelatnika, s ciljem smanjenja straha od liječenja i poboljšanja adherencije.

JAČANJE ULOGE LJEKARNIKA U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA

Ljekarničko osoblje predstavlja važan čimbenik u liječenju AD-a i može biti ključan saveznik roditeljima u prevladavanju kortikofobije pružanjem ciljane edukacije i personaliziranoga savjetovanja. Ipak, pokazalo se kako postupanje s receptima za LK u ljekarnama ponekad rezultira izdavanjem manje količine lijeka od propisane, a nerijetko i izdavanjem drugačijeg pripravka od onog koji je liječnik preporučio. Negativne ili oprečne poruke o LK, izrečene u ljekarni, također mogu negativno utjecati na adherenciju i posljedično na učinkovitost liječenja (32).

Stoga je ključno da savjetodavni rad ljekarničkog osoblja bude oslobođen osobnih predrasuda o LK. Ovo upućuje na potrebu za ciljanim obrazovnim programima namijenjenima ljekarnicima, kako bi se osiguralo pružanje dosljednih i znanstveno utemeljenih informacija pacijentima i njihovim skrbnicima. Uz minimalna ulaganja vremena i sredstava mogu se postići značajna klinička poboljšanja, osobito ako se ljekarnike dodatno educira o kortikofobiji i ako se u njihovu radu naglasi važnost jasnog i podržavajućeg savjetovanja (33).

Sve navedeno naglašava potrebu za standardiziranim, na dokazima utemeljenim pristupima liječenju AD u svim zdravstvenim disciplinama. S obzirom na jasnu povezanost između kortikofobije i nedovoljno provedenog liječenja, obrazovne intervencije usmjerene na pogrešne predodžbe o sigurnosti LK mogle bi značajno poboljšati ishode liječenja (34). Buduća bi istraživanja trebala obuhvatiti razvoj i evaluaciju ciljanih edukacijskih programa za zdravstvene djelatnike različitih profila, s posebnim naglaskom na ljekarnička okruženja.

TERAPIJSKE INTERVENCIJE ZA SMANJENJE KORTIKOFBIJE

Nepridržavanje propisane terapije, koje često proizlazi iz mitova i zabluda o LK, jedan je od ključnih čimbenika pogoršanja AD-a. Loša adherencija izravno dovodi do češćih egzacerbacija, što kod pacijenata i njihovih roditelja izaziva frustraciju, osjećaj bespomoćnosti i dodatno narušava kvalitetu života. Unatoč dostupnosti učinkovite terapije, terapijski ishodi ostaju nezadovoljavajući zbog straha i nedovoljnog povjerenja u liječenje.

U radu s pacijentima i roditeljima ključno je najprije saznati što ih najviše brine i iskreno poslušati njihove strahove. Važno je poštovati njihovo mišljenje i naglasiti kako odluka o liječenju uvijek ostaje njihova, ali istodobno ponuditi stručno, jasno i empatično objašnjenje koje može smanjiti zabrinutost i poboljšati adherenciju. Izgradnja povjerenja često ima veći učinak od pukog pružanja informacija.

Za učinkovito upravljanje kortikofobijom zdravstveni djelatnici mogu primijeniti strukturirani pristup u tri koraka:

- 1. Identifikacija straha** – korištenjem validiranih alata za probir, kao što je TOPICOP ljestvica, kako bi se prepoznali roditelji i pacijenti u većem riziku (27).
- 2. Ublažavanje straha** – prepoznavanjem i validiranjem briga roditelja uz empatijski pristup radi poticanja osjećaja sigurnosti i povjerenja.
- 3. Ciljana edukacija** – jasno objašnjenje koristi i rizika topikalnih kortikosteroida pri pravilnoj primjeni, pružanje preciznih uputa o količini i trajanju primjene, izravno ispravljanje zabluda te uvjeravanje u sigurnost suvremenih LK (35).

Korisna strategija može biti kraće vrijeme do prve kontrole, čime se povećava osjećaj sigurnosti i odgovornosti, a liječniku se daje prilika da roditeljima objasni kako se u uobičajenim uvjetima ne očekuju značajne nuspojave topikalnih kortikosteroida. Edukacija pacijenata i roditelja – uključujući „školu atopije“, jasne pisane upute o hidraciji kože te demonstraciju pravilne primjene LK – jedan je od najučinkovitijih načina za smanjenje kortikofobije. Pri tome je važno izbjegavati pre-

tjerano stručan jezik kako bi informacije bile lako razumljive i primjenjive.

U praksi se pokazalo kako pacijenti često bolje reagiraju na stvarne priče, kratke primjere i anegdote o uspješnom liječenju nego na statističke podatke. Iako takav pristup ne povećava nužno racionalnu spoznaju, može smanjiti strah i ojačati povjerenje. Kod pacijenata s izraženom tjeskobom dodatno mogu pomoći bihevioralno-kognitivne tehnike, vježbe opuštanja i elementi mindfulnessa.

Na kraju, treba imati na umu kako se odluke o prihvatanju terapije vrlo često donose na emocionalnoj razini. Upravo zato odnos povjerenja, jasno i empatično vođenje te dosljedno savjetovanje imaju presudnu ulogu u smanjenju kortikofobije i poboljšanju terapijskih ishoda.

ZAKLJUČAK

Kortikofobija je multikulturalni, multidimenzionalni i globalno prisutan fenomen. Njegova složenost predstavlja značajan izazov u razvoju učinkovitih edukacijskih i komunikacijskih strategija usmjerenih na smanjenje straha među pacijentima, roditeljima i zdravstvenim djelatnicima te na poboljšanje terapijskih ishoda.

Ključno je strah pretvoriti u znanje i povjerenje. Stoga je nužno razumjeti pojam kortikofobije, istražiti njezinu rasprostranjenost i složenost te poticati razvoj zdravstvene pismenosti. Potrebno je kontinuirano provoditi intervencije usmjerene na ublažavanje strahova pacijenata, roditelja i zdravstvenih djelatnika kako bi se omogućila učinkovita i optimalna primjena LK utemeljena na dokazima.

Poseban izazov predstavlja implementacija znanstvenih dokaza u svakodnevnu kliničku praksu. Sustavno osnaživanje komunikacijskih vještina, jasne preporuke i edukacijski programi, uz dosljednost zdravstvenih djelatnika svih profila, ključni su za smanjenje kortikofobije i postizanje boljih terapijskih ishoda kod bolesnika s AD.

Skraćenice:

AD	- atopijski dermatitis
EASI	- engl. <i>Eczema Area and Severity Index</i>
FTU	- engl. <i>adult fingertip unit</i> („jedinice vrška prsta“)

JAK-inhibitori	- inhibitori Janus kinaze
LK	- lokalni kortikosteroidi
PUVA	- psoralen i ultraljubičasto zračenje A
SCORAD	- engl. <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TOPICOP	- engl. <i>Topical Corticosteroid Phobia questionnaire</i>
UVA1	- ultraljubičasto zračenje tipa A
UVB	- ultraljubičasto zračenje tipa B

LITERATURA

1. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60:25.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396:345–60.
3. McKensie AW, Stoughton RB. Method for comparing cutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol.* 1962;86:608.
4. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs.* 1980;19:119.
5. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Mihić L, Ožanić Bulić S, Puizina-Ivić N, Peternel S, et al. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječ Vjesn.* 2022;144:279–94.
6. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ.* 2007;334:1272.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980;92:44–7.
8. Schram ME, Leeflang MMG, Den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium criteria for atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2011;38(9):850–8.
9. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1409–1431.
10. Eichenfield LH, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1088–95.
11. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1045–60.
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:657–82.
13. Wollenberg A, Christen-Zaech S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:2717–44.
14. Smith SD, Farrugia LL, Harris V, Lee A, Carter SR, Blaszczynski A. Evaluation of the influence of family and friends and the internet on patient perceptions of long-term topical corticosteroid use. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:642–6.
15. El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, Diociaiuti A, Giraldi L, Ametrano O, et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multi-centre survey. *Ital J Pediatr.* 2017;43:22.
16. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2017;153:1036–42.
17. Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H, Le Rhun A, Leux C, Mazereeuw-Hautier J, et al. TOPICOP®: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PLoS One.* 2013;8:e76493.
18. Promthes T, Techasatian L, Salee-Or S, Uppala R, Sitthikarnkha P, Saengnipanthkul S, et al. Topical corticosteroid phobia among caregivers: a study in atopic and nonatopic dermatitis children by using the TOPICOP score. *Skin Health Dis.* 2025;5:372–7.
19. Liew ELF, Mohamed Shah N, Chong WW, Selvarajah LR, Sulaiman US, Ponnuthurai N. Predictors of topical corticosteroid adherence among caregivers of children with atopic eczema. *Patient Prefer Adherence.* 2025;19:1593–601.
20. Bos B, Antonescu I, Osinga H, Veenje S, de Jong K, de Vries TW. Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:100–4.
21. Hrin ML, Bray JK, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Assessing the relationship between topical corticosteroid phobia and susceptibility to misinformation in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e115–8.
22. O'Connor C, Murphy M. Scratching the surface: a review of online misinformation and conspiracy theories in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1545–7.
23. Contento M, Cline A, Russo M. Steroid phobia: a review of prevalence, risk factors, and interventions. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22:837–51.
24. Johnson Girard V, Hill A, Glaser E, Lussier MT. Optimizing communication about topical corticosteroids: a quality improvement study. *J Cutan Med Surg.* 2020;24:240–8.
25. Millard AN, Stratman EJ. Assessment of topical corticosteroid prescribing, counselling and communication among dermatologists and pharmacists. *JAMA Dermatol.* 2019;155:838–43.
26. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic eczema in Korea. *Ann Dermatol.* 2015;27:499–506.
27. Lambrechts L, Gilissen L, Morren MA. Topical corticosteroid phobia among healthcare professionals using the TOPICOP score. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:1004–8.

28. Ragamin A, van Halewijn KF, Schappin R, Witkam WCAM, Arends NJT, Hoogeterp J, et al. Management strategies and corticophobia among healthcare professionals involved in the care for atopic dermatitis: a Dutch survey. *Dermatology*. 2025;241:101–12.
29. Le Roux E, Powell K, Banks JP, Ridd MJ. GPs' experiences of diagnosing and managing childhood eczema: a qualitative study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68:e73–80.
30. van Halewijn KF, Warendorff T, Bohnen AM, Veen M, Pasmans SGMA, Bindels PJE, et al. General practitioners' explanation and advice on childhood eczema and factors influencing their treatment strategy: a qualitative study. *Skin Health Dis*. 2022;2:e147.
31. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abouboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458–65.
32. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age-related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332:933–8.
33. Koster ES, Philbert D, Wagelaar KR, Galle S, Bouvy ML. Optimizing pharmaceutical care for pediatric patients with dermatitis: perspectives of parents and pharmacy staff. *Int J Clin Pharm*. 2019;41:711–8.
34. Koster ES, Philbert D, Zheng X, Moradi N, de Vries TW, Bouvy ML. Reducing corticosteroid phobia in pharmacy staff and parents of children with atopic dermatitis. *Int J Clin Pharm*. 2021;43:1237–44.
35. Tangthanapalakul A, Chantawarangul K, Wanankul S, Tempark T, Chatproedprai S. Topical corticosteroid phobia in adolescents with eczema and caregivers of children and adolescents with eczema: a cross-sectional survey. *Pediatr Dermatol*. 2023;40:135–8.

Autor za dopisivanje

Doc. dr. sc. **Arnes Rešić**, spec. pedijatar
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
E-mail: aresic@unist.hr

SUMMARY

Corticophobia in pediatric practice – challenges and strategies in the use of topical corticosteroids

Corticophobia, defined as excessive fear, concern, or distrust of the use of corticosteroids, is common in pediatric practice, particularly in the treatment of atopic dermatitis. Although topical corticosteroids are the mainstay of anti-inflammatory treatment for atopic dermatitis and, when used correctly, are effective and safe, parental and patient fears often lead to underuse or misuse, resulting in poor disease control. The most common concerns include the possibility of skin thinning, immunosuppression, growth retardation, and the occurrence of “steroid addiction,” with significant influence from information from the Internet, social media, and advice from the community.

Corticophobia is also prevalent among healthcare professionals, particularly pharmacists and family physicians, which further contributes to inconsistent recommendations and parental uncertainty. The TOPICOP scale, a validated instrument for assessing corticophobia, allows for the identification of specific beliefs and concerns that affect adherence.

According to the literature, corticophobia is present in 21–77% of parents of children with atopic dermatitis and in 36–84% of adult patients. Key interventions for its reduction include structured education, demonstration of the correct application of topical preparations, clear and consistent recommendations from health professionals, and emotional support for parents. Building trust and personalized communication often have a greater impact than simply informing about the safety of medications.

Successful recognition and targeted reduction of corticophobia is crucial for achieving good adherence and optimal therapeutic outcomes in children with atopic dermatitis. Fear should be transformed into knowledge, and education should be an integral part of treatment to ensure the effective and safe use of topical corticosteroids.

Keywords: TREATMENT ADHERENCE AND COMPLIANCE; DERMATITIS, ATOPIC; CHILD; ADMINISTRATION, TOPICAL

Doprinos vještina komunikacije zdravstvenog osoblja zadovoljstvu pacijenata i boljim ishodima liječenja

Mirjana Kolarek Karakaš¹, Martina Jukić²

Unutar zdravstvene prakse sve je izraženiji utjecaj digitalnih tehnologija koje mijenjaju dinamiku i obrasce komunikacije. Ipak, osobni susret i izgovorena riječ ostaju ključni element uspješnog odnosa između zdravstvenih djelatnika i pacijenata, jer omogućuju dublje razumijevanje, empatiju i stvaranje povjerenja koje tehnologija ne može u potpunosti zamijeniti. Cilj ovoga rada je naglasiti važnost uspješne komunikacije, potkrijepljeno istraživanjem koliko su pacijenti zadovoljni vještinom komunikacije zdravstvenog osoblja, postoji li razlika u zadovoljstvu pacijenata osobljem primarne u odnosu na sekundarnu zdravstvenu zaštitu, istovremeno kako percipiraju svoje osobne vještine i njihov mogući doprinos pozitivnom tijeku bolesti. Provedeno je kombinirano kvantitativno i kvalitativno istraživanje na uzorku ispitanika odabranih metodom slučajnog uzorkovanja, putem internetskog anketnog obrasca (Google Forms). Anketni upitnik je ispunilo 219 ispitanika, podatci su obrađeni putem IBM SPSS Statistics. Na pitanje procjene zadovoljstva dobivena je prosječna ocjena 3,37. Na razini primarne zdravstvene zaštite 3,46 za razliku od sekundarne zdravstvene zaštite 3,02. Jasno je prikazano da je potrebno više sustavnog ulaganja u edukaciju komunikacijskih vještina zdravstvenog osoblja. Pozitivno je da je čak 84,9 % sudionika istaknulo da je komunikacijska vještina zdravstvenog osoblja iznimno važna. 91,8 % smatra da vještina komunikacije doprinosi boljim ishodima liječenja. 87,1 % njih vjeruje da i njihova osobna vještina doprinosi boljoj komunikaciji što je ključno za prevenciju i ublažavanje konflikata koji mogu nastati zbog razlike u stavovima ili očekivanjima.

Nedvojbeno je da učinkovita komunikacija ima ključnu ulogu u poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi, povećava zadovoljstvo pacijenata, doprinosi boljim terapijskim ishodima, smanjuje troškove te omogućuje pravedniju raspodjelu resursa prema načelu prioriteta.

Ključne riječi: KOMUNIKACIJA; ZADOVOLJSTVO PACIJENATA; ISHOD LIJEČENJA

UVOD

Savladavanje komunikacijskih vještina od presudne je važnosti, jer one čine temelj svih interperso-

nalnih procesa, neovisno o profesionalnom kontekstu. U zdravstvenom sustavu ta je potreba dodatno naglašena jer pacijenti očekuju razumljive, jasne i nedvosmislene informacije o svojoj

¹ Specijalistička pedijatrijska ordinacija Mirjana Kolarek Karakaš, Kolodvorska 20, 42 000 Varaždin
Sveučilište Sjever, Doktorski studij, 104. brigade 1, 42000 Varaždin

² Veleučilište u Virovitici, Matije Gupca 78,33000 Virovitica
Sveučilište Sjever, Doktorski studij, 104. brigade 1, 42000 Varaždin

bolesti, njezinu tijeku, dostupnim terapijskim mogućnostima te mogućim ishodima liječenja. Jednako je važno da zdravstveno osoblje učinkovito komunicira i u pogledu obveza pacijenata, naglašavajući koliko je njihov aktivni doprinos i vlastita komunikacijska kompetencija dio uspješnog terapijskog procesa. Temeljni cilj svakog komunikacijskog procesa jest postizanje potpunog međusobnog razumijevanja. Idealna razina od 100 % razumijevanja u praksi je rijetko ostvariva i često se postižu znatno niže vrijednosti, oko 50 % ili čak manje (1). Jednostavan primjer svakodnevnog komunikacijskog ograničenja jest učestala teškoća pamćenja imena osobe s kojom smo se tek upoznali. Ovakvi primjeri podsjećaju da pojedinci ne komuniciraju prema jedinstvenom obrascu. U literaturi se navodi više klasifikacija komunikacijskih stilova, a jedna od često korištenih obuhvaća:

- a) pasivni stil – postavljanje tuđih prava ispred vlastitih
- b) agresivni stil – superiorno podstavljanje sebe nad drugima, zanemarujući njihova prava i osjećaje
- c) asertivni stil – najpoželjniji oblik, koji podrazumijeva sposobnost pojedinca da se zauzme za vlastita prava, istodobno uvažavajući prava drugih (1).

Zajednički principi komunikacije obuhvaćaju niz ključnih elemenata, među kojima se ističu motivacija, slika o samome sebi, vjerodostojnost, očekivanja, prilagodba publici, društvena konstrukcija stvarnosti, dijeljenje značenja, narativ te upravljanje sukobima, pri čemu svaki od njih pridonosi uspješnom i svrhovitom komunikacijskom procesu (2). Komunikacija, shvaćena kao razmjena informacija, mijenja se paralelno s razvojem društvene i tehnološke infrastrukture u kojoj se odvija. Internet kao vodeći medij digitalnog doba omogućio je novu razinu decentralizirane interaktivnosti i masovno sudjelovanje korisnika u stvaranju zajedničkog sadržaja, što predstavlja temeljnu transformaciju komunikacijskih procesa (3).

Komunikacija se odvija kroz različite kanale, među kojima se ističe model Johari prozor. Riječ je o komunikacijskom okviru putem kojega pojedinac istodobno šalje informacije o sebi i prima povratne informacije od drugih. Model su razvili Joseph Luft i Harrington Ingham, a nazvan je akronimom sastavljenim od njihovih imena. Johari prozor sa-

drži četiri međusobno povezane zone svjesnosti, koje su u stalnoj interakciji i s okolinom i s unutarnjim psihološkim procesima pojedinca.

Johari prozor

- 1. Arena:** informacije o nama poznate su svima, i nama i drugima, naši stavovi poklapaju se s načinom kako nas drugi vide.
- 2. Slijepa pjega:** naša osobnost kako nas drugi vide, a sami ne vidimo. Mogu biti pozitivne i negativne.
- 3. Fasada:** polje koje samo mi vidimo, drugima nevidljivo, samo mi znamo kako se osjećamo, svoje želje, nade, uvjerenja. Naša prošlost i naša sjećanja nas određuju.
- 4. Zanimljivo polje:** polje nesvjesnosti svakog od nas. U tom se području nalaze potisnuti, zaboravljeni, ali psihički neprerađeni sadržaji. Primjerice traumatska iskustva iz ranog djetinjstva ili školske dobi koja su, iako duboko pohranjena, imala snažan emocionalni utjecaj na osobu. Ove se nesvjesne dimenzije mogu osvijestiti i integrirati jedino uz stručnu pomoć psihoterapeuta (4).

Naš glas dopire do nas djelomično putem koštane provodljivosti, zbog čega ga čujemo drugačije nego što ga percipira okolina. Slično tome, ni vlastiti izgled ne vidimo onako kako nas doživljavaju drugi, budući da nam je dostupan samo posredovan odraz u ogledalu, a ne izravna slika koju opažaju sugovornici.

Tolstoj je zapisao da je čovjek nalik razlomku, u brojniku se nalazi ono što osoba uistinu jest, a u nazivniku ono što misli da jest. Vrijednost koja se približava broju jedan označuje veću cjelovitost i autentičnost pojedinca (5).

Tradicionalni paternalistički model komunikacije zamjenjuje suradnički odnos u kojem je pacijent aktivni sudionik, a zdravstveni djelatnik edukator i vodič. Priopćavanje loših vijesti posebno je zahtjevan aspekt komunikacije, a manjak stručne edukacije u tom području može rezultirati emocionalnom distancom i slabijim ishodima komunikacije (6). Bitno je istaknuti komunikacijske barijere prisutne kod ranjivih skupina, poput starijih osoba, gluhih pacijenata i bolesnika u jedinicama intenzivne njege, gdje poteškoće u slušanju, kognitivnom funkcioniranju ili jezičnoj prilagodbi mogu

značajno otežati komunikacijski proces (7). Učinkovita komunikacija smatra se nužnim preduvjetom kvalitetne zdravstvene skrbi, budući da potiče povjerenje, suradljivost i bolju usmjerenost liječenju. Suprotno tome, nedostatna komunikacija može ugroziti osjećaj sigurnosti pacijenta te narušiti profesionalni integritet zdravstvenog osoblja, što ima negativne etičke i kliničke posljedice (8).

CILJ ISTRAŽIVANJA

Svrha razvijenih komunikacijskih vještina u zdravstvu jest unapređenje profesionalnih i međuljudskih odnosa te poboljšanje kvalitete zdravstvene skrbi. Komunikacija predstavlja temelj uspješnog liječenja, zadovoljstva pacijenata i učinkovitog funkcioniranja zdravstvenih timova. Posebno je važna u radu s pacijentima, koji često predstavljaju ranjivu i emocionalno osjetljivu skupinu, nerijetko opterećenu strahom od dijagnoze i mogućih ishoda liječenja. U takvim okolnostima nužno je pokazati strpljenje i posvetiti pacijentu dovoljno vremena, što u suvremenom, kadrovski opterećenom zdravstvenom sustavu postaje sve veći izazov. U usporedbi s drugim profesionalnim sektorima, komunikacija u zdravstvu ima osobito značenje zbog svojega terapijskog učinka. S obzirom na to da je komunikacija sveprisutna u svim oblicima ljudske interakcije, potrebno je biti svjestan postojanja različitih vrsta komunikacijskih procesa. Jedna od mogućih podjela, utemeljena na svrsi komunikacije, razlikuje informacijsku i terapijsku komunikaciju. Informacijska komunikacija primarno se koristi za prikupljanje anamnestičkih podataka, dok je terapijska komunikacija usmjerena na ublažavanje negativnih emocija pacijenata. Obje su komponente ključne za uspostavljanje odnosa povjerenja i suradnje, što predstavlja temelj za partnersko odlučivanje u dijagnostičkim i terapijskim postupcima.

Terapijska komunikacija dokazano doprinosi bržem oporavku pacijenata, smanjenju simptoma depresije i anksioznosti te boljoj suradljivosti u provedbi terapijskih preporuka. Pozitivni učinci prepoznati su i na razini zdravstvenih djelatnika: povećava se zadovoljstvo poslom, smanjuje razina stresa te se ublažava učestalost konfliktnih situacija (9). Uslijed loše komunikacije moguće su neželjene pogreške koje mogu imati negativne po-

sljedice na ljudski život. CRICO je organizacija usmjerena na upravljanje rizicima u zdravstvu. Analizira medicinske postupke i pogreške i pravne zahtjeve vezane uz tužbe. Predstavlja zajednički fond zdravstvenih ustanova Harvard Medical Institutions, osnovan radi sustavnog upravljanja medicinskim rizicima i zaštite od pravnih posljedica (10). Stručnjaci za medicinsku sigurnost u tvrtki CRICO Strategies istražili su 23 000 tužbi zbog liječničke pogreške i otkrili da se više od 7000 tih tužbi može povezati s komunikacijskim propustima. Ti komunikacijski propusti rezultirali su troškovima od 1,7 milijardi dolara zbog liječničke pogreške i gotovo 2000 smrtnih slučajeva koji su se mogli spriječiti. Pred zdravstvenim osobljem je velik imperativ ovladavanja tim vještinama u cilju što kvalitetnije i svrsishodnije komunikacije koja će doprinijeti najbolje mogućim ishodima (11). Pacijenti su ranjivi, osobito roditelji male djece koja su teško bolesna, koja zahtijevaju dugotrajno liječenje i kompleksnu zdravstvenu skrb. Iz tog je razloga provedeno istraživanje usmjereno na detektiranje postojećeg stanja te na poticanje razvoja strategija unapređenja komunikacije, kao i jačanje svijesti o potrebi kontinuiranog učenja i profesionalnog razvoja.

ISPITANICI I METODE

Provedeno je kvalitativno i kvantitativno istraživanje na uzorku od 219 sudionika putem internetskog anketnog upitnika izrađenog u Google Forms alatu. Sudjelovanje je bilo anonimno i dobrovoljno, što je jasno naznačeno u uvodnim uputama ankete. U istraživanje su bili uključeni ispitanici oba spola, različitih dobnih skupina, razina obrazovanja i profesionalnih statusa, čime je osigurana raznolikost uzorka i širina perspektiva. Pretpostavlja se da su svi sudionici imali određeno iskustvo komunikacije sa zdravstvenim djelatnicima. Anketnim upitnikom prikupljeni su opisni doživljaji pacijenata u interakciji sa zdravstvenim osobljem. Prikupljeni podaci obrađeni su u statističkom programu IBM SPSS Statistics.

REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 219 ispitanika, a cilj je bio ispitati njihovu percepciju i zadovoljstvo komunikacijskim vještinama zdravstvenog osoblja, kao i vlastitom komunikacijskom kompetencijom

u interakciji sa zdravstvenim djelatnicima. U nastavku su prikazani najvažniji rezultati.

Opće zadovoljstvo komunikacijom zdravstvenog osoblja

Na pitanje o zadovoljstvu komunikacijom zdravstvenih djelatnika, procijenjenom Likertovom skalom od 1 do 5, ispitanici su dali sljedeće ocjene:

- 46,6 % – dobar (3)
- 31,5 % – vrlo dobar (4)
- 10,0 % – izvrstan (5)
- 9,1 % – dovoljan (2)
- 2,7 % – nedovoljan (1)

Ovi rezultati ukazuju na dominantno umjereno zadovoljstvo, uz jasno prisutan prostor za daljnje unapređenje komunikacijskih kompetencija zdravstvenog osoblja.

Percepcija važnosti komunikacijskih vještina

Važnost komunikacije zdravstvenog osoblja izrazito je visoko vrednovana:

- 84,9 % ispitanika smatra da je komunikacija izuzetno važna (ocjena 5),
- 13,7 % ocjenjuje je kao vrlo važnu (4),
- 0,9 % kao dobru (3).

Dobiveni udio ukazuje na gotovo jednoglasnu percepciju komunikacije kao ključnog elementa zdravstvenog procesa.

Komunikacija i ishodi liječenja

Čak 91,8 % ispitanika smatra da kvalitetna komunikacija zdravstvenog osoblja doprinosi boljim ishodima liječenja, što potvrđuje percepciju komunikacije kao integralnog dijela terapijskog procesa. Slično tome, 81,7 % sudionika vjeruje da i vlastite komunikacijske vještine pozitivno utječu na kvalitetu interakcije i ukupni proces liječenja.

Zadovoljstvo komunikacijom u različitim razinama zdravstvene zaštite

Sekundarna (bolnička) zdravstvena zaštita

- 51,6 % – ocjena 3
- 22,4 % – ocjena 4
- 18,7 % – ocjena 2

4,1 % – ocjena 1

3,2 % – ocjena 5

Primarna zdravstvena zaštita

39,3 % – ocjena 3

34,7 % – ocjena 4

13,2 % – ocjena 5

10,5 % – ocjena 2

2,3 % – ocjena 1

Usporedba dviju razina zdravstvenog sustava pokazuje da je zadovoljstvo pacijenata komunikacijom nešto više u primarnoj nego u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti, pri čemu je najviša ocjena (5) znatno zastupljenija u primarnoj razini.

Izdvojeni komentari, prijedlozi i sugestije mogu se grupirati u nekoliko tematskih kategorija kao što je potreba za većom dostupnošću i komunikacijom, edukacija i profesionalni razvoj zdravstvenih djelatnika, partnerski odnos i informiranje pacijenata, kompetencije i profesionalna kultura osoblja te edukacija stanovništva i pacijenata;

- Koliko znam nitko u zdravstvu ne volontira pa da moraju biti ljuti sami na sebe
- U većem razmjeru je problem u komunikaciji zdravstvenog osoblja s pacijentima, u pedijatriji s roditeljima
- Više komunikacije i razumijevanja
- Jako je bitna vještina komunikacije u zdravstvenom sustavu, uvijek su potrebne dodatne edukacije
- Najčešće u žurbi i ne dolazi do nekakve komunikacije
- Svi se moramo potruditi više u komunikaciji, to je nešto čemu nas nisu učili nego smo samouki
- Više tečajeva, radionica o komunikaciji
- Edukacija zdravstvenog osoblja, psihoterapija za zdravstvene djelatnike
- Obavezan predmet svih 6 godina
- Pacijent ima pravo znati sve o svojoj bolesti, što mu rade, što planiraju
- Trebalo bi neke zdravstvene djelatnike poučiti ljubaznosti, pristojnosti i strpljenju
- Slušati pacijente
- Edukacija cjelokupnog stanovništva komunikacijskim vještinama već od najranije dobi
- Da se javljaju na telefon ako ih se zove ako je za to određeno vrijeme

- Sposobne sestre i doktori idu raditi van za bolje plaće, pa nam ostaju lošiji koji niti nemaju niti ne žele imati bolje vještine
- Komunikacija u zdravstvenom sustavu je jako loša, liječnici se ne javljaju na telefon, ne odgovaraju na mailove, sestre ne dižu slušalicu i nakon 15 poziva itd.

RASPRAVA

Provedeno istraživanje doprinosi proširenju teorijskih spoznaja o važnosti komunikacijskih vještina u zdravstvenom sustavu, polazeći od iskustava i percepcija pacijenata. U radu se posebno naglašava komunikacijska kompetencija kao ključan čimbenik u procesu pružanja zdravstvene skrbi te se ističe nedvojbeno potreba za sustavnom edukacijom usmjerenom na razvijanje i unapređivanje tih vještina. Dobiveni rezultati o razini zadovoljstva pacijenata komunikacijom zdravstvenog osoblja upućuju na to da trenutačno stanje ne može biti ocijenjeno zadovoljavajućim. Deskriptivna analiza pokazala je da ne postoje statistički značajne razlike u percepciji zadovoljstva komunikacijskim vještinama zdravstvenog osoblja s obzirom na spol, dob ili razinu obrazovanja sudionika. Uočeno je, međutim, veće zadovoljstvo komunikacijom na razini primarne zdravstvene zaštite u odnosu na sekundarnu razinu.

Dobiveni rezultati o razini zadovoljstva komunikacijom zdravstvenog osoblja pokazuju da trenutačno stanje ne može biti ocijenjeno zadovoljavajućim. Deskriptivna analiza ukazuje da ne postoje statistički značajne razlike u percepciji zadovoljstva komunikacijskim vještinama zdravstvenog osoblja s obzirom na spol, dob ili razinu obrazovanja sudionika. Ipak, uočena je viša razina zadovoljstva komunikacijom na primarnoj zdravstvenoj razini u odnosu na sekundarnu. Radi kontekstualizacije rezultata provedena je usporedba s istraživanjem iz diplomskog rada provedenog 2014. godine na Klinici za dječje bolesti Zagreb (12). Prema tim podacima, roditelji djece pacijenata izrazili su vrlo visoku razinu zadovoljstva komunikacijom zdravstvenih djelatnika, s prosječnom ocjenom od 4,48 (SD = 0,454). Najveći udio roditelja (57,69 %) komunikaciju je ocijenio najvišom ocjenom, dok je svega 5,77 % dalo ocjenu 2. U usporedbi s tim rezultatima, prosječna ocjena zadovoljstva komunikacijom zdravstvenog osoblja u našem istra-

živanju iznosi 3,37, što ukazuje na umjereno zadovoljstvo ispitanika. Medijan iznosi 3,00, a standardna devijacija 0,886, što upućuje na relativno ujednačene odgovore bez izraženih odstupanja. Posebno promatrajući razine zdravstvene zaštite, prosječna ocjena zadovoljstva komunikacijskim vještinama na sekundarnoj razini iznosi 3,02 (SD = 0,84), dok je na primarnoj razini nešto viša i iznosi 3,46 (SD = 0,93) (12).

Istraživanja u različitim zdravstvenim sustavima jednoznačno pokazuju da je njihov primarni cilj razumjeti i potvrditi ključnu ulogu komunikacije u kvaliteti zdravstvene skrbi. Pregled literature (Sharkiya, 2023) obuhvatio je sedam studija koje su istraživale utjecaj komunikacijskih strategija zdravstvenih djelatnika na ishode usmjerene na pacijenta. Najčešće analizirani oblici neverbalne komunikacije uključivali su dodir, uspostavljanje pogleda, osmijeh, geste glave, fizičku blizinu te aktivno slušanje. Ove strategije pokazale su se posebno snažnima u izgradnji terapijskog odnosa i povećanju povjerenja, a eksperimentalna studija potvrdila je da i jednostavni oblici poput „comfort touch“ (dodira utjehe) mogu statistički značajno poboljšati samopoštovanje, dobrobit i percepciju zdravstvenog statusa starijih pacijenata. Verbalne komunikacijske vještine zdravstvenih djelatnika, poput jasnog objašnjavanja medicinskih preporuka, pružanja psihosocijalnih informacija i izbjegavanja patronizirajućeg tona, također su doprinijele većem zadovoljstvu i boljem razumijevanju bolesti, posebice kod kroničnih bolesnika. Neke studije naglašavaju da se najbolji rezultati postižu kombinacijom verbalnih i neverbalnih strategija unutar istog susreta (13).

Istraživanje provedeno 2025. godine u ambulantnim uvjetima u Kini potvrđuje da su komunikacijske vještine zdravstvenog osoblja značajan prediktor zadovoljstva pacijenata. Utvrđena je snažna pozitivna povezanost između ukupne kvalitete komunikacije i zadovoljstva pacijenata, pri čemu je najvažniji doprinos imala jasnoća i potpunost medicinskih informacija. Opće komunikacijske vještine, poput razumljivog izražavanja i pristupačnosti, također su bile značajan prediktor zadovoljstva. Emocionalne i kognitivne dimenzije komunikacije nisu pokazale statistički značajan utjecaj. Regresijska analiza potvrdila je da komunikacija objašnjava znatan dio varijabilnosti zado-

voljstva pacijenata. Nalazi ukazuju na važnost sustavnog razvoja komunikacijskih kompetencija, osobito onih vezanih uz jasno i strukturirano pružanje medicinskih informacija, kao ključnog elementa kvalitete skrbi (14). Istraživanje provedeno na 295 pacijenata u bolnici Sina Hospital u Tabrizu (Iran) pokazalo je da je kvaliteta komunikacije medicinskih sestara ključan prediktor zadovoljstva pacijenata. Pacijenti su komunikaciju procijenili nedostatnom, osobito u području jasnog informiranja, mogućnosti postavljanja pitanja i emocionalne podrške. Uočeno je da se mnogi nisu osjećali dovoljno uključeni u odluke o vlastitoj skrbi, što je izravno snižavalo razinu zadovoljstva. Studija zaključuje da nedostatci u komunikaciji imaju veći negativni utjecaj na iskustvo pacijenata nego organizacijski ili fizički uvjeti te naglašava potrebu za sustavnim unaprjeđenjem komunikacijskih vještina zdravstvenog osoblja (15). Prospektivno istraživanje provedeno u javnim bolnicama u Wrocławu (Poljska) na uzorku od 778 hospitaliziranih pacijenata pokazalo je da je učinkovita komunikacija zdravstvenog osoblja ključan čimbenik percepcije sigurnosti i zadovoljstva pacijenata. Najviše su vrednovani ljubaznost osoblja, dostupnost informacija i mogućnost postavljanja pitanja, dok je osjećaj sigurnosti više od polovice sudionika izdvojio kao jedan od najvažnijih elemenata kvalitete skrbi. Analiza je pokazala snažnu pozitivnu povezanost osjećaja sigurnosti s dostupnošću informacija, empatičnim pristupom osoblja, povjerenjem u zdravstvene djelatnike i ukupnim zadovoljstvom boravkom u bolnici (16). Dosadašnja istraživanja provedena u različitim državama i zdravstvenim sustavima dosljedno potvrđuju da je učinkovita komunikacija jedan od ključnih čimbenika kvalitete zdravstvene skrbi, neovisno o kulturnom, nacionalnom ili organizacijskom kontekstu. Studije iz Kine, Irana, Poljske i drugih zemalja pokazuju da jasne informacije, dostupnost, empatija i aktivno slušanje značajno povećavaju zadovoljstvo pacijenata, jačaju povjerenje i poboljšavaju percepciju sigurnosti.

Istraživanje u ovome radu postavlja metodološki okvir za buduće empirijske studije u području zdravstvene komunikacije, koje predstavlja široko i razvojno perspektivno polje s jasnim mogućnostima unaprjeđenja, kako u interesu pacijenata tako i zdravstvenih djelatnika. Zadovoljstvo pacijenata, kao važan pokazatelj kvalitete zdravstve-

ne skrbi, istodobno doprinosi i većem zadovoljstvu zdravstvenog osoblja.

Istraživanje ima nekoliko ograničenja koja treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Prvo, uzorak sudionika prikupljen putem online ankete temelji se na dobrovoljnosti, što može ograničiti njegovu reprezentativnost i mogućnost generalizacije na širu populaciju pacijenata. Drugo, podaci se temelje na subjektivnim procjenama ispitanika, koje mogu biti pod utjecajem individualnih iskustava, očekivanja ili trenutačnog emocionalnog stanja. Treće, kvalitativni komentari sudionika, iako korisni, bili su ograničenog opsega te ne omogućuju dubinsku analizu specifičnih komunikacijskih izazova.

ZAKLJUČAK

Pacijenti jasno prepoznaju iznimnu važnost komunikacijskih vještina zdravstvenog osoblja. Nedvosmislene, jasne i pacijentima razumljive informacije temelj su učinkovite komunikacije, koja značajno utječe na kvalitetu pružene zdravstvene skrbi te time doprinosi povoljnijim ishodima liječenja. Suprotno tome, nedostatna ili neadekvatna komunikacija dovodi do smanjenja kvalitete skrbi, lošijih terapijskih ishoda, neoptimalnog korištenja resursa i povećanja troškova (17).

Suvremeni način života u skladu s tehnološkim dostignućima umanjuje mogućnosti ljudske bliskosti toliko potrebne za normalan suživot. Upravo je stoga potaknuto ovo istraživanje, s ciljem naglašavanja važnosti komunikacijskih vještina u svim područjima javnog djelovanja, a osobito u zdravstvenom sustavu, koji se smatra posebno osjetljivim i ranjivim. Ovim se radom doprinosi istraživačkom napretku jer se u središte analize stavlja iskustvo samih pacijenata, kao korisnika zbog kojih zdravstveni sustav i postoji.

Učinkovita komunikacija u zdravstvu nužno mora proizlaziti iz etičkih načela, poštovanja prema pacijentu i razumijevanja njegove ranjivosti (18). Čuveni govornik Ciceron dobrog komunikatora je opisao kao osobu koja posjeduje znanje o temi o kojoj govori, iznosi informacije jasno i razumljivo, ima dobro pamćenje te uživa određeni autoritet (19). Uz povoljne učinke liječenja uspješna komunikacija ključna je i za prevenciju i ublažavanje konflikata koji mogu nastati zbog razlike u stavovima

ili očekivanjima. Iako je nemoguće izbjeći sve konflikte ili ih baš uvijek riješiti na obostrano zadovoljstvo, važno je nastojati očuvati dostojanstvo, održati povjerenje te ostaviti otvoreni prostor za dijalog.

LITERATURA

1. Bogdanović M. Komunikacijske vještine-recenziran nastavni materijal, 2023;1-110, Istarsko veleučilište, Pula. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:212:443791> (pristupljeno 15.09.2025)
2. Čerepinko D. Komunikologija: Kratki pregled najvažnijih teorija, pojmova i principa. Veleučilište u Varaždinu 2011
3. Kergel D. Heidkamp-Kergel B. Digital transformation of communication and learning, a heuristic overview. *Communication and Learning in an Age of Digital Transformation*. Routledge, London & New York, 2020;37–52.
4. Ciceron komunikacije. Tko sam ja? <https://ciceron.hr/tko-sam-ja/> 2017 (pristupljeno 15.09.2025)
5. Tolstoj L. Citati. <https://www.znanje.org/i/i29/09iv07/09iv0711/Citati.htm> 2025 (pristupljeno 20.09.2025)
6. Keleminić D, Đorđević V, Braš M. Komunikacijske vještine u medicini. *Socijalna Psihijatrija* 2016;44:291–309. <https://hrcak.srce.hr/174629>
7. Brkljačić M. Etički aspekti komunikacije u zdravstvu. *Medicina Fluminensis* 2013;136-43. <https://hrcak.srce.hr/103479>
8. Marojević Glibo D, Topić Stipić D. NAČELA USPJEŠNE KOMUNIKACIJE U ZDRAVSTVU. *Mostariensia* 2019;23: 81-93. <https://hrcak.srce.hr/233779>
9. Andrews M. Effective communication in clinical practice. *Nursing Standard* 2004;19:48–54.
10. CRICO. Failures in communication contribute to medical malpractice. <https://www.rmfm.harvard.edu/news-and-blog/press-releases-home/press-releases/2016/february/failures-in-communication-contribute-to-medical-malpractice/> (pristupljeno 25.09.2025)
11. Babić J, Bilić M., Havelka, A. Komunikacijske vještine u zdravstvu. U: Zbornik sažetaka „15. godišnja konferencija hrvatskih psihologa“, 2007;113. (Poster, domaća recenzija).
12. Bešek D. Zadovoljstvo roditelja hospitalizirane djece komunikacijom sa zdravstvenim djelatnicima: Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu Studij sestrinstva, Zagreb 2014
13. Sharkiya SH. Quality communication can improve patient-centred health outcomes among older patients: a rapid review. *BMC Health Serv Res* 2023;23:886. doi: 10.1186/s12913-023-09869-8.
14. Chen X, Liu C, Yan P, Wang H, Xu J, Yao K. The impact of doctor-patient communication on patient satisfaction in outpatient settings: implications for medical training and practice. *BMC Med Educ* 2025;25:830. doi:10.1186/s12909-025-07433-y.
15. Lotfi M, Zamanzadeh V, Valizadeh L, Khajehgoodari M. Assessment of nurse-patient communication and patient satisfaction from nursing care. *Nurs Open* 2019;6:1189–96. doi:10.1002/nop.2.316.
16. Kulińska J, Rypicz Ł, Zatońska K. The impact of effective communication on perceptions of patient safety-A prospective study in selected polish hospitals. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:9174. doi: 10.3390/ijerph19159174.
17. The HIPAA Journal. Effects of Poor Communication in Healthcare. Dostupno na: <https://www.hipaajournal.com/effects-of-poor-communication-in-healthcare/>
18. Sindik J, Vučković Matić M. Komuniciranje u zdravstvu (nastavni testovi). 2016; 1–6. <https://www.unidu.hr/wp-content/uploads/2020/05/Komuniciranje-u-zdravstvu.pdf>
19. Cicero MT. O govorniku Matica Hrvatska prijevod Gorana Stepanić 2002

Adresa za dopisivanje:

Mirjana Kolarek Karakaš, dr. med. spec. pedijatar
Specijalistička pedijatrijska ordinacija Mirjana Kolarek Karakaš
Kolodvorska 20, 42 000 Varaždin
E-mail: dr.m.karakas@gmail.com / mkolarek@unin.hr

SUMMARY

The contribution of healthcare staff communication skills to patient satisfaction and better treatment outcomes

Mirjana Kolarek Karakaš, Martina Jukić

Within healthcare practice, the influence of digital technologies, which are changing the dynamics and patterns of communication, is becoming increasingly prominent. However, personal encounters and spoken communication remain key elements of a successful relationship between healthcare professionals and patients, as they enable deeper understanding, empathy, and the creation of trust that technology cannot fully replace. The aim of this paper is to highlight the importance of effective communication, supported by research on how satisfied patients are with the communication skills of healthcare staff, whether there is a difference in patient satisfaction between primary and secondary healthcare services, and how patients perceive their own communication skills and their potential contribution to a positive course of illness.

A combined quantitative and qualitative study was conducted on a sample of respondents selected through random sampling, using an online survey form (Google Forms). A total of 219 respondents completed the survey, and the data were analyzed using IBM SPSS Statistics. The average satisfaction score obtained was 3.37 to 3.46 for primary healthcare compared to 3.02 for secondary healthcare. The findings clearly indicate the need for more systematic investment in communication skills training for healthcare personnel. It is encouraging that as many as 84.9 % of participants emphasized that the communication skills of healthcare staff are extremely important. Furthermore, 91.8 % believe that communication skills contribute to better treatment outcomes, and 87.1 % think that their own personal skills also contribute to improved communication as an essential factor in preventing and mitigating conflicts that may arise due to differences in attitudes or expectations. There is no doubt that effective communication plays a crucial role in improving the quality of healthcare, increasing patient satisfaction, contributing to better therapeutic outcomes, reducing costs, and enabling a fairer allocation of resources based on priority.

Keywords: COMMUNICATION; PATIENT SATISFACTION; TREATMENT OUTCOME

Probiotici u pedijatrijskoj gastroenterologiji

Iva Hojsak*

UVOD

Probiotici su definirani kao živi mikroorganizmi koji, kada se primjenjuju u adekvatnoj količini, imaju povoljan učinak na zdravlje domaćina (1). U pedijatrijskoj gastroenterologiji njihova se primjena posljednjih godina značajno proširila, potaknuta sve većim razumijevanjem uloge crijevne mikrobiote u patogenezi različitih gastrointestinalnih bolesti. Ipak, brojna istraživanja su pokazala da se učinak probiotika ne može promatrati kao skupni učinak svih pripravaka, već je strogo soj-specifičan, ovisan o dozi, trajanju primjene i specifičnoj kliničkoj indikaciji. To ima izravne implikacije na kliničku praksu, jer probiotici koji su učinkoviti u jednoj indikaciji ne moraju biti učinkoviti u drugoj.

Preporuke Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) iz 2023. godine predstavlja najopsežniji i metodološki najkvalitetniji pregled dokaza o primjeni probiotika u djece s gastrointestinalnim bolestima (2). U tom su dokumentu sustavno analizirane randomizirane kontrolirane studije (RCT), meta-analize i sustavni pregledi, uz primjenu GRADE metodologije, što omogućuje objektivnu procjenu razine dokaza i snage preporuka. Noviji radovi uglavnom potvrđuju ove zaključke, naglašavajući potrebu za kritičkim pristupom i izbjegavanje nekritične, rutinske primjene probiotika u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi.

GASTROENTEROLOŠKE INDIKACIJE ZA PRIMJENU PROBIOTIKA

Akutni gastroenteritis

Akutni gastroenteritis jedna je od najčešćih indikacija za primjenu probiotika u djece. U ESPGHAN dokumentu analizirano je više od 30 randomiziranih kontroliranih studija koje su obuhvatile nekoliko tisuća djece različite dobi i etiologije proljeva. Najbolje dokumentirani sojevi su *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG (LGG), *Saccharomyces* (S.) *boulardii* i *Limosilactobacillus* (L.) *reuteri* DSM 17938. Meta-analize pokazuju da ovi sojevi mogu skratiti trajanje proljeva za približno 20–24 sata, smanjiti potrebu za hospitalizacijom i skratiti boravak u bolnici (3–6). Međutim, heterogenost studija, razlike u dozama i trajanjima terapije te promjene u etiologiji gastroenteritisa (osobito nakon uvođenja cijepljenja protiv rotavirusa) ograničavaju kliničku primjenjivost rezultata. Stoga se probiotici preporučuju samo kao dodatak standardnoj terapiji (oralna rehidracija), a ne kao zamjena za osnovne terapijske mjere.

Antibiotski proljev

Antibiotski proljev (AAD, engl. *antibiotic-associated diarrhea*) je česta nuspojava antibiotske terapije, osobito u male djece i hospitaliziranih bolesnika. Analizom više od 20 RCT-studija i nekoliko velikih meta-analiza utvrđeno je da probiotici,

* Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju. Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb

osobito LGG i *S. boulardii*, mogu smanjiti rizik razvoja AAD-a s približno 19 % na 8–10 % (7, 8). Učinkovitost je posebno izražena pri primjeni visokih doza ($\geq 5 \times 10^9$ CFU/dan) i u djece s dodatnim rizičnim čimbenicima (dugotrajna antibiotska terapija, hospitalizacija, komorbiditeti). Ove probiotske sojeve preporučuje se primijeniti rano, odnosno započeti ih istovremeno s početkom antibiotske terapije. Unatoč tome, za sada nema jasnih preporuka o tome trebaju li se probiotici rutinski primjenjivati kod svakog djeteta na antibioticima, te se čini svakako da je njihova selektivna primjena, u djece s povećanim rizikom, puno pragmatičnija.

Prevenција bolničkog proljeva

Nozokomijalni proljev predstavlja važan problem u bolnicama, osobito na pedijatrijskim odjelima. Analizirano je više od 10 studija koje su uključivale uglavnom hospitaliziranu djecu mlađe dobi. Najviše dokaza postoji za LGG, koji je pokazao smanjenje incidencije bolničkog proljeva, posebice onog uzrokovanog rotavirusom (9, 10). Suprotno tome, *L. reuteri* DSM 17938 nije pokazao konzistentnu korist u ovoj indikaciji, te se ne preporučuje za prevenciju nozokomijalnog proljeva.

Funkcijski gastroenterološki poremećaji (poremećaji osovine crijevo-mozak)

Dojenačke kolike predstavljaju funkcionalni poremećaj s velikim utjecajem na kvalitetu života cijele obitelji. Više od 15 RCT-studija i nekoliko metaanaliza analiziralo je učinkovitost probiotika u ovom području (11–20). Najviše dokaza postoji za *L. reuteri* DSM 17938 u dojene djece, koji značajno smanjuje vrijeme plakanja i povećava postotak djece s klinički značajnim poboljšanjem. *Bifidobacterium (B.) lactis* BB-12 također je pokazao povoljan učinak, ali s manjim brojem dostupnih studija. U djece hranjene dojenačkim mliječnim pripravcima dokazi su nedostatni i proturječni.

Budući da nema kauzalne terapije niti za bolne poremećaje starije djece, veći je broj istraživanja koja su proučavala učinak probiotika u funkcijskoj abdominalnoj boli (FAP, engl. *functional abdominal pain*) ili iritabilnom kolonu (IBS, engl. *irritable bowel syndrome*). U ovim indikacijama analizirano je približno 15–20 studija koje uključuju djecu s funkcionalnom boli u trbuhu prema Rome IV kri-

terijima (21–23). Probiotici, osobito *L. reuteri* DSM 17938 u FAP te LGG u IBS-u, pokazali su umjereno smanjenje intenziteta i učestalosti bolova, ali bez jasnog utjecaja na kvalitetu života ili dugoročne ishode. Zbog heterogenosti studija i varijabilnosti rezultata, preporuke za njihovu primjenu su slabe.

Za funkcionalnu opstipaciju u djece dostupno je više od 10 RCT-studija, ali rezultati su nekonzistentni (21, 24, 25). Većina studija nije pokazala klinički značajno poboljšanje u odnosu na placebo, niti u učestalosti stolice niti u subjektivnom poboljšanju simptoma. Zbog toga se probiotici ne preporučuju kao standardni dio terapije funkcionalnog zatvora.

Helicobacter pylori infekcija

Analizirano je oko 10 studija koje su ispitivale učinak probiotika kao dodatka eradikacijskoj terapiji (26, 27). *Saccharomyces boulardii* pokazao je smanjenje nuspojava terapije i blago povećanje stope eradikacije, ali bez doseganja optimalnih vrijednosti.

Kronične upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest)

U pedijatrijskoj populaciji dostupno je vrlo malo kvalitetnih RCT-studija koje su proučavale učinkovitost probiotika u liječenju kronične upalne bolesti crijeva. Većina dokaza dolazi iz istraživanja koja su uključivala odrasle bolesnike, što ograničava primjenjivost rezultata. Trenutačno ne postoji dovoljno dokaza za rutinsku primjenu probiotika u djece s IBD-om (2).

Celijakija, bakterijsko prerastanje tankog crijeva i pankreatitis

Dostupne studije u indikaciji celijakije, bakterijskog prerastanja tankog crijeva (SIBO, engl. *small intestine bacterial overgrowth*) i pankreatitisa su rijetke, male i heterogene. Ne postoji dovoljno dokaza za preporuku probiotika u standardnoj kliničkoj praksi (2).

ZAKLJUČAK

Probiotici imaju svoje mjesto u određenim područjima pedijatrijske gastroenterologije, ali njihova primjena mora biti striktno indikacijski ogra-

ničena i temeljena na dokazima. Najviše koristi dokumentirano je u akutnom gastroenteritisu, prevenciji AAD-a, i dojenačkim kolikama, dok su dokazi za druge indikacije ograničeni ili nedostatni. Pravilna primjena zahtijeva odabir odgovarajućeg soja, doze i trajanja terapije, uz primjenu proizvoda provjerene kvalitete.

Ključne riječi: DIJETE; BOLESTI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA; GASTROINTESTINALNI MIKROBIOM

LITERATURA

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic: Expert consensus document. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14.
- Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:232–47.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, et al. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: An update: An update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:261–9.
- Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O’Connell KJ, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018;379:2002–14.
- Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018;379:2015–26.
- Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X, Zhang L. Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2021;13:4319.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:495–506.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD004827.
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1079–87.
- Bruzzese E, Fedele MC, Bruzzese D, Viscovo S, Giannattasio A, Mandato C, et al. Randomised clinical trial: a Lactobacillus GG and micronutrient-containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children, vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:568–75.
- Sung V, D’Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141.
- Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Łoniewski I, Łoniewska B. The effect of probiotics on symptoms, gut Microbiota and inflammatory markers in infantile colic: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2020;9:999.
- Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD012473.
- Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Archives of medical science : AMS* 2018;14:1137–43.
- Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jiménez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9375.
- Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the treatment of infantile colic: A systematic review. *J Pharm Pract* 2017;30:366–74.
- Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant colic-what works: A systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:668–86.
- Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu X-H. The efficacy and safety of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10:e0141445.
- Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr* 2013;13:186.
- Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the management of infantile colic: A systematic review: A systematic review. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2021;46:88–96.
- Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of Probiotics in Children With Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S10–s26.
- Xu H-L, Zou L-L, Chen M-B, Wang H, Shen W-M, Zheng Q-H, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irri-

- table bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2021;16:e0255160.
23. Trivic I, Niseteo T, Jadresin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr 2021; 180:339–51.
24. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. Eur J Pediatr 2017; 176:1155–62.
25. Wegh CAM, Baaleman DF, Tabbers MM, Smidt H, Bennin-ga MA. Nonpharmacologic treatment for children with functional constipation: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr 2022;240:136-149.e5.
26. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiot-ics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gas-troenterol 2017;41:466–75.
27. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis: A network meta-analysis. Medi-cine (Baltimore) 2019;98:e15180.

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. [Iva Hojsak](#), dr. med.

Referentni centar za dječju gastroenterologiju
i prehranu

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb

E-mail: ivahojsak@gmail.com

Mogućnosti liječenja pretilosti u djece

Ivana Unić Šabašov*

Pretilost u djece predstavlja globalni javnozdravstveni problem 21. stoljeća. Danas se pretilost u djece smatra složenom kroničnom, relapsirajućom bolešću koja negativno utječe na kvalitetu života pri čemu se ne radi samo o nepotrebnom nakupljanju masnog tkiva, prekomjernom povećanju tjelesne mase, već se smatra i pokretačem teških zdravstvenih komplikacija koje su se tradicionalno opisivale u odraslih osoba. Te komplikacije uključuju dijabetes tipa 2, hiperlipidemiju i kardiovaskularne bolesti, ali i mnoge druge negativne posljedice za zdravlje. Etiologija pretilosti je multifaktorijska i uključuje genetsku predispoziciju, čimbenike okoliša, socio-ekonomске i bihevioralne čimbenike. Pretilost koja nastaje u ranom djetinjstvu se vrlo često nastavlja u adolescenciji, a uočeno je da pretili adolescenti imaju veći rizik da ostanu pretili i u odrasloj dobi. Liječenje pretilosti u djece zahtjeva sveobuhvatan pristup, uključujući promjene zdravstvenog ponašanja i stila života (engl. Healthy Life Style Behavior), farmakološke, psihološke, motivacijske, metaboličke i kirurške intervencije. Prvi korak u liječenju pretilosti u djetinjstvu smatra se promjena zdravstvenog ponašanja i stila života. Ova intervencija se smatra sigurnom u gotovo svim dobnim skupinama djece te uključuje nutricionističke intervencije usmjerene na promjenu nepravilnih prehrambenih navika i uspostavljanje dugoročnih pravilnih prehrambenih navika i može se kombinirati s motivacijskom i psihološkom podrškom, ali ako je potrebno i s drugim modalitetima liječenja uključujući medikamentozno i kirurško liječenje. Također se smatra da ova intervencija treba biti prilagođena djetetu koje se liječi, ali i njegovoj obitelji, zajednici

i društvu, a sve više se stavlja naglasak na personalizirani medicinski pristup. Takav pristup zahtjeva i sveobuhvatno razumijevanje poligenih čimbenika koji doprinose pretilosti i njihove interakcije s genetskim čimbenicima, patogenim čimbenicima okoliša, kao i utjecaj na ishode različitih strategija liječenja. Također, personalizirani pristup liječenju pretilosti u djece ima za cilj povećati učinkovitost intervencija i smanjiti nuspojave. Intervencija koja uključuje promjenu zdravstvenog ponašanja i stila života, ipak, zahtjeva daljnja istraživanja. Pridruživanje lijekova protiv pretilosti (engl. *anti obesity medication*) intervenciji koja djeluje na promjenu zdravstvenog ponašanja i stila života se smatra korak koji se treba napraviti odmah po postavljanju dijagnoze pretilosti u djece te djeluje obećavajuće u svrhu učinkovitog upravljanja pretilošću u djece (1-4). Primjena lijekova protiv pretilosti u djece mora biti racionalna jer se još uvijek ne zna postoje li i koji bi mogli biti negativni utjecaji tih lijekova na rast i razvoj djeteta. Podaci o učinkovitosti i sigurnosti lijekova protiv pretilosti u djece uglavnom potječu iz kliničkih ispitivanja, a dugoročni učinci na gubitak tjelesne mase, pridržavanje liječenju i nuspojave zahtijevaju dugoročnu procjenu. Problem je i slaba nadoknada troškova za lijekove protiv pretilosti uz nedostatak preventivskih programa i široko rasprostranjeno mišljenje da pretilost nije kronična bolest što sve ograničava praksu započinjanja liječenja pretilosti u djetinjstvu. Učinkovito liječenje pretilosti u djece zahtjeva sveobuhvatan, multidisciplinarni pristup koji se bavi ne samo tjelesnim aspektima pretilosti, već i društvenim, socioekonomskim i drugim čimbenicima. Prevlada

*Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 2a, 21000 Split

davanje prepreka koje postoje u liječenju pretilosti u djece zahtijevat će usklađene napore pružatelja zdravstvene skrbi, istraživača, kreatora politika i obitelji.

Ključne riječi: PRETILOST; DIJETE; LIJEČENJE

LITERATURA

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151. doi:10.1542/peds.2022-060640.
2. Herouvi D, Paltoglou G, Soldatou A, Kalpia C, Karanasios S, Karavanaki K. Lifestyle and pharmacological interventions and treatment indications for the management of obesity in children and adolescents. *Children*. 2023;10:1230. doi:10.3390/children10071230.

3. Czepiel KS, Perez NP, Campoverde Reyes KJ, Sabharwal S, Stanford FC. Pharmacotherapy for the treatment of overweight and obesity in children, adolescents, and young adults in a large health system in the US. *Front Endocrinol*. 2020;11:290. doi:10.3389/fendo.2020.00290.
4. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15:2759–72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. prim. dr. sc. **Ivana Unić Šabašov**, dr. med.,
specijalist pedijatar, subspecijalist pedijatrijske
endokrinologije,
Klinika za dječje bolesti, Zavod za endokrinologiju,
nasljedne bolesti metabolizma i neonatologiju
Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split
E-mail: ivana.sabasov@gmail.com

Kada posumnjati na genetičku bolest?

Bernarda Lozić^{1,2}, Ante Tavra¹, Dora Knezović¹, Marin Ogorevc³, Tomislav Smoljo⁴

Sustavno prikupljanje podataka iz osobne i obiteljske anamneze, kliničkog pregleda i dijagnostičke obrade omogućuje postavljanje ili isključivanje sumnje na genetičku etiologiju bolesti. Anamnestički pokazatelji genetičke bolesti uključuju istodobnu prisutnost više nepovezanih dijagnoza, ranu pojavu bolesti, bilateralnu ili multifokalnu manifestaciju, ponavljane spontane pobačaje, nepostojanje jasne dijagnoze unatoč opsežnoj obradi, više zahvaćenih članova obitelji, krvno srodstvo roditelja, brakove unutar ograničenih zajednica te pripadnost određenim etničkim i geografskim skupinama. Klinički i dijagnostički pokazatelji genetičke etiologije obuhvaćaju dismorfne značajke, poremećaje rasta i somatskog razvoja, anomalije udova i mišićno-koštanog sustava, osobito šaka i stopala, neurološke i neurokognitivne manifestacije (razvojno kašnjenje, intelektualni poremećaji, epilepsija, poremećaji učenja i pažnje, bihevioralni i emocionalni poremećaji, hipotonija, ataksija, tremor te poremećaji fine i grube motorike), kao i dodatne somatske znakove poput poremećaja kose, zuba, pigmentacije kože i znojenja. Integracijom anamneze, kliničkog pregleda i dijagnostičke obrade moguće je posumnjati na specifičnu genetičku bolest ili užu skupinu bolesti, čime se omogućuje ciljano usmjeravanje daljnje dijagnostike te, u slučaju potvrde, procjena individualnog i obiteljskog rizika.

Ključne riječi: GENETSKE BOLESTI, UROĐENE; UZIMANJE MEDICINSKE ANAMNEZE; KONGENITALNE ABNORMALNOSTI; POREMEĆAJI RASTA; NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI

UVOD

Sumnja na postojanje genetičke bolesti kod pojedinca temelji se na integraciji podataka prikupljenih iz osobne i obiteljske anamneze te nalaza kliničke i dijagnostičke obrade (1). Sustavna procjena navedenih elemenata omogućuje pravodobno prepoznavanje genetičke etiologije bolesti, usmjeravanje daljnje dijagnostike te procjenu individualnog i obiteljskog rizika.

ANAMNEZA

Osobna anamneza

Osobna anamneza jedan je od glavnih elemenata kliničke genetike jer uzimanjem detaljne osobne anamneze može se postaviti sumnja na genetičku podlogu stanja pacijenta. Detaljna osobna anamneza bi trebala uključivati prenatalnu anamnezu (tijek trudnoće, pretrage tijekom trudnoće, izloženost mogućim teratogenim čimbenicima), peri-

¹Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2A, 21000 Split, Hrvatska

³Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

⁴Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

natalnu anamnezu (porod, Apgar bodovna ljestvica, podaci o porođajnoj dužini, masi i opsegu glave, potreba za potporom), anamnezu somatskog rasta i razvoja (krivulje rasta) te anamnezu neurološkog razvoja i ponašanja (miljokazi razvoja). Određene informacije iz osobne anamneze pacijenta mogu ukazivati na moguću genetičku etiologiju.

Istodobna prisutnost više klinički nepovezanih medicinskih dijagnoza kod jednog pacijenta, osobito u odsutnosti poznatih čimbenika rizika, povećava vjerojatnost postojanja zajedničke, sustavne genetičke etiologije (2). Pojava bolesti u dobi znatno ranijoj od očekivane u općoj populaciji često upućuje na genetičku osnovu. Osobito je značajna pojava malignih bolesti u mlađoj životnoj dobi, poput premenopausalnog karcinoma dojke, koji je snažno povezan s nasljednim sindromima uzrokovanim varijantama u genima *BRCA1* i *BRCA2* (3). Bilateralna ili multifokalna manifestacija bolesti, osobito u parnim organima, snažno upućuje na nasljednu predispoziciju. Klasičan primjer je retinoblastom, pri čemu su unilateralni oblici najčešće sporadični, dok je bilateralna prezentacija tipična za nasljedni oblik bolesti (4). Ponavljani spontani pobačaji predstavljaju važnu indikaciju za genetičku evaluaciju. U približno 70 % slučajeva identificira se kromosomska abnormalnost, najčešće numerička ili strukturna, u jednog od roditelja ili fetusa. Takve aberacije mogu rezultirati ponavljanim pobačajima, mrtvorodenošću ili rađanjem djeteta s genetičkim poremećajem (5). Medicinska stanja kod kojih je provedena opsežna dijagnostička obrada bez postavljanja jasne dijagnoze mogu upućivati na genetičku etiologiju bolesti. U bolesnika s rijetkim ili klinički neobjašnjivim simptomima procjenjuje se da vjerojatnost postojanja temeljne genetičke etiologije može doseći i do 80 %, što opravdava primjenu naprednih metoda molekularno-genetičke dijagnostike (6).

Obiteljska anamneza

Obiteljska anamneza predstavlja još jedan ključan element kliničke genetike jer omogućuje uvid u zdravstveno stanje većeg broja biološki povezanih osoba, čime nadopunjuje podatke dobivene izravno od ispitanika. Iako su takvi podaci relevantni i za ostale članove obitelji, njihova uporaba u klinič-

kom radu strogo je ograničena na dijagnostičke i terapijske potrebe pacijenta, uz poštivanje etičkih načela i zaštite povjerljivosti zdravstvenih podataka (7). Navođenje poznate genetičke dijagnoze u obitelji omogućuje bržu i precizniju kliničku procjenu te ciljano planiranje dijagnostičkih postupaka. Međutim, u većini slučajeva pacijenti ne raspolažu točnim nazivom bolesti. U takvim okolnostima analiza obiteljske anamneze omogućuje prepoznavanje osnovnog obrasca nasljeđivanja, što može upućivati na multifaktorske (kompleksne) poremećaje, kromosomske aberacije (numeričke i strukturne, uključujući delecije, duplikacije i translokacije), mitohondrijske poremećaje te monogenske poremećaje (autosomno dominantne, autosomno recesivne i X-vezane). Prisutnost više zahvaćenih članova obitelji često upućuje na monogeni poremećaj koji slijedi klasične Mendelove obrasce nasljeđivanja. Autosomno dominantni poremećaji najčešće se očituju u više generacija, autosomno recesivni u potomaka klinički zdravih nositelja, dok X-vezani poremećaji predominantno zahvaćaju muški spol. Prepoznavanje obrasca nasljeđivanja ključno je za daljnju dijagnostičku obradu, procjenu genetičkog rizika i kliničko odlučivanje (8). Bitno je naglasiti da negativna obiteljska anamneza ne isključuje mogućnost genetičkih bolesti jer je velik dio uzrokovan novonastalim (*de novo*) genetskim varijantama.

Krvno srodstvo (konsangvinitet) roditelja te brakovi između pojedinaca unutar ograničenih zajednica (endogamija) značajno povećavaju rizik za autosomno recesivne poremećaje zbog veće vjerojatnosti da oba roditelja nose istu patogenu varijantu. U populacijama s povišenom razinom homozigotnosti povećan je rizik nasljeđivanja dviju identičnih kopija recesivnog alela, što može rezultirati teškim razvojnim anomalijama, intrauterinim letalitetom ili rođenjem djeteta s kliničkom slikom genetičke bolesti koja zahvaća više organskih sustava (9). Primjerice, učestalost kongenitalnih malformacija je otprilike dva do tri puta veća kod djece prvih rođaka nego kod nesrodnih parova iz iste populacije (10).

Etnički i geografski podaci

Određeni genetički poremećaji učestaliji su u specifičnim etničkim i geografskim skupinama zbog

povijesno povećane prevalencije određenih patogenih varijanti. Primjeri uključuju anemiju srpastih stanica u populacijama afričkog podrijetla, talasemiju u populacijama mediteranskog bazena, bliskog istoka i istočne Azije (11) te cističnu fibrozu u sjevernoeuropskim populacijama, s incidencijom od približno 1 : 2500–3000 živorođene djece. Procjenjuje se da je približno 1 od 25 osoba nositelj patogene varijante u genu *CFTR* (12).

NALAZI KLINIČKE I DIJAGNOSTIČKE OBRADJE KAO INDIKATORI GENETIČKE ETIOLOGIJE

Nalazi kliničke i dijagnostičke obrade predstavljaju temeljne indikatore u prepoznavanju genetičke etiologije bolesti. Sustavna fenotipska evaluacija omogućuje identifikaciju poremećaja razvoja, funkcije organskih sustava te osnovnih patogenetskih mehanizama nasljednih i rijetkih bolesti, u skladu s preporukama međunarodnih genetičkih baza podataka poput *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) i Orphanet.

Dizmorfne značajke

Dizmorfne značajke definiraju se kao morfološke varijacije koje odstupaju od očekivanog fenotipa populacije, a nastaju kao posljedica poremećaja embrionalnog razvoja (13). One uključuju *minor* (kozmetičke) i *major* (poremećena funkcija zahvaćene strukture) kongenitalne anomalije, osobito u području kraniofacijalnih struktura, poput očiju, ušiju i crta lica. U procjeni genetičkih sindroma posebna se važnost pridaje razlikovanju patoloških anomalija od benignih obiteljskih ili etničkih varijanti, što je u skladu s OMIM-ovim pristupom fenotipskom opisivanju. Usporedba fenotipskih obilježja među članovima obitelji stoga predstavlja ključni dio kliničke evaluacije (14). Mnogi genetički sindromi imaju karakteristične obrasce dizmorfije lica (tzv. *facial gestalt*). Sukladno suvremenim smjernicama, sve se češće primjenjuju digitalni alati za fenotipsko prepoznavanje lica, koji omogućuju standardiziranu analizu facijalnih obilježja i njihovu usporedbu s poznatim sindromskim fenotipovima (15). Takvi alati doprinose preciznijoj diferencijalnoj dijagnozi te boljoj korelaciji kliničkog fenotipa s genomskim varijantama (16, 17).

Poremećaji rasta

Abnormalnosti rasta, uključujući nizak rast, visoki rast, asimetrični rast i disproporcionalni rast, česti su fenotipski pokazatelji genetičkih poremećaja. Procjena tjelesne visine, mase, opsega glave (mikrocefalija i makrocefalija) te odnosa segmenata tijela treba se temeljiti na standardiziranim antropometrijskim mjerjenjima i longitudinalnom praćenju rasta, uz obaveznu usporedbu s obiteljskim fenotipom (14). Ovakav pristup usklađen je s Orphanet smjernicama te omogućuje razlikovanje normalnih varijanti rasta od fenotipa povezanih s genetičkim sindromima.

Anomalije udova i mišićno-koštanog sustava

Složene interakcije gena i signalnih puteva koji upravljaju embrionalnim razvojem udova još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, a pogreške u tim signalnim kaskadama povezane su s kongenitalnim anomalijama udova (18). Anomalije šaka i stopala su osobito česte te su nekad indikativne za specifične genetske ili metaboličke poremećaje (19). Stoga anomalije udova i mišićno-koštanog sustava predstavljaju važne fenotipske markere brojnih genetičkih sindroma. One uključuju polidaktiliju, sindaktiliju, brahidaktiliju, hipoplaziju ili aplaziju udova, urođene kontrakture, skoliozu te druge vertebralne anomalije. Ove manifestacije odražavaju poremećaje u razvoju kostiju, mišića i vezivnog tkiva, te su često ključne za sindromsku klasifikaciju prema OMIM-u i Orphanetu (20).

Neurološke i neurokognitivne manifestacije

Neurološke i neurokognitivne manifestacije česte su u genetičkim poremećajima te se u OMIM i Orphanet bazama opisuju pod pojmom neurorazvojnih poremećaja (engl. *neurodevelopmental disorders*) (21). One mogu nastati uslijed strukturalnih malformacija središnjeg živčanog sustava, poremećaja stanične signalizacije te urođenih pogrešaka metabolizma. Klinička slika može uključivati globalno razvojno kašnjenje, intelektualni razvojni poremećaj, epilepsiju, poremećaje učenja, poremećaje pažnje, kao i bihevioralne i emocionalne poremećaje. Motorički simptomi, poput hipotonije, ataksije, tremora te poremećaja fine i grube motorike, također su česti i dijagnostički relevantni (22).

Ostali somatski znakovi

Dodatni somatski znakovi često imaju dijagnostičku vrijednost, osobito u kontekstu rijetkih bolesti. Oni uključuju anomalije kose (rijetka, lomljiva ili strukturno abnormalna kosa), poremećaje zuba (hipodoncija, oligodoncija, supernumerarni zubi), poremećaje pigmentacije kože te abnormalnosti znojenja. Posebnu skupinu čine ektodermalne displazije, heterogena skupina nasljednih poremećaja definirana zahvaćanjem dviju ili više struktura ektodermalnog podrijetla, uključujući kosu, zube, nokte i žlijezde znojnice. Budući da ektoderm sudjeluje i u razvoju melanocita, vanjskog uha, mliječnih žlijezda, rožnice, konjunktive, suznog aparata te središnjeg živčanog sustava, klinička prezentacija ektodermalnih displazija često je multisistemska i fenotipski heterogena, što je u skladu s Orphanet klasifikacijom (23).

ZAKLJUČAK

Uzimanjem detaljne osobne i obiteljske anamneze, temeljitim kliničkim pregledom te uvidom u provedenu dijagnostičku obradu moguće je postaviti ili isključiti sumnju na genetičku etiologiju bolesti. Posebnu pozornost potrebno je usmjeriti na specifične anamnestičke i kliničke pokazatelje koji su visoko indikativni za genetičke poremećaje. Pravodobno prepoznavanje moguće genetičke etiologije omogućuje ciljano usmjeravanje daljnje dijagnostičke obrade te, u slučaju potvrde genetičke bolesti, procjenu individualnog i obiteljskog rizika.

Skraćenice:

OMIM – engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*

LITERATURA

- Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006.
- Gimeno AF, Tinker RJ, Furuta Y, Phillips JA, 3rd. Prevalence of Individuals With Multiple Diagnosed Genetic Diseases in the Undiagnosed Diseases Network. *Am J Med Genet A* 2025;197:e63888.
- Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer*. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>
- Kaur K, Patel BC. Retinoblastoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025- [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545276/>
- Ndjapa-Ndamkou C, Govender L, Chauke L. Role of genetic factors in recurrent miscarriages - A review. *Afr J Reprod Health* 2022;26:72-82.
- Neustadt A, Owczarzak J, Mu W, Cohen JS, Erby L. Adult patients with undiagnosed conditions and their responses to unresolved uncertainty from exome sequencing. *J Genet Couns* 2020;29:992-1003.
- Henrich VC, Orlando LA. Family health history: an essential starting point for personalized risk assessment and disease prevention. *Per Med* 2016;13:499-510.
- Genetic Alliance; District of Columbia Department of Health. *Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals*. Washington (DC): Genetic Alliance. 2010.
- Prem P, Muneshwar KN, Agrawal S, Jaiswal A. The Impact of Increased Homozygosity on Human Fertility: A Comprehensive Review. *Cureus* 2023;15:e49000.
- Sagi-Dain L, Weissman I, Cohen-Kfir N, Kalfon L, Edri N, Shasha Lavski H, et al. Genetic counseling of high-risk isolated populations: A worldwide challenge. *Birth Defects Res* 2020;112:316-20.
- Musallam KM, Lombard L, Kistler KD, Arregui M, Gilroy KS, Chamberlain C, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps. *Am J Hematol* 2023;98:1436-51.
- Ioannou L, McClaren BJ, Massie J, Lewis S, Metcalfe SA, Forrest L, et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genet Med* 2014;16:207-16.
- Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ* 2002;167:367-72.
- Solomon BD, Muenke M. When to suspect a genetic syndrome. *Am Fam Physician* 2012;86:826-33.
- Roosenboom J, Hens G, Mattern BC, Shriver MD, Claes P. Exploring the Underlying Genetics of Craniofacial Morphology through Various Sources of Knowledge. *Biomed Res Int* 2016;2016:3054578.
- Hong D, Zheng YY, Xin Y, Sun L, Yang H, Lin MY, et al. Genetic syndromes screening by facial recognition technology: VGG-16 screening model construction and evaluation. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:344.
- Hurst ACE. Facial recognition software in clinical dysmorphology. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:701-6.
- Barham G, Clarke NM. Genetic regulation of embryological limb development with relation to congenital limb deformity in humans. *J Child Orthop* 2008;2:1-9.

19. Mankin HJ, Jupiter J, Trahan CA. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (N Y)*. 2011; 6:18–26.
20. A J. Investigating Anatomical Anomalies a Comprehensive Review and Analysis. *Int J Anat Var* 2024;17:530–1.
21. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:2–9.
22. Belanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health* 2018;23:403–19.
23. Majmundar VD, Baxi K. Ectodermal Dysplasia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023- [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563130/>

Autor za dopisivanje:

izv. prof. dr. sc. **Bernarda Lozić**, dr. med.
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska
Tel: +385 21 556 500
E-mail: bernarda.lozic@kbsplit.hr

Kada posumnjati na malignu hematološku bolest u djece?

Izabela Kranjčec*

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) najčešća je maligna bolest dječje dobi, s kojom se suočava četvrtina pedijatrijskih onkoloških bolesnika (1). S najvećom učestalošću javlja se u djece ispod pete godine života, dok je Hodgkinov limfom (HL) dominantna maligna neoplazma u adolescenata, a incidencija Non-Hodgkinovog limfoma (NHL) je pak najveća u djece osnovnoškolske dobi. S obzirom na to da akutne leukemije (AL) i limfomi zajedno čine nešto manje od polovice svih malignih oboljenja u djece, a često se prezentiraju nespecifičnim simptomima koji mogu nalikovati benignim stanjima tipičnim za dječju dob, rano prepoznavanje ovih bolesti je nužno kao prvi korak k uspješnom izlječenju.

Visoke petogodišnje stope preživljenja u razvijenim zemljama, otprilike 85 % za leukemije i 94 % za limfome, uglavnom se pripisuju suvremenim protokolima liječenja i značajno poboljšanoj potpornoj terapiji (2). Međutim, jednako je važno pravodobno posumnjati na malignitet i promptno započeti obradu, a duljina dijagnostičkog intervala često ovisi o dobi djeteta, vrsti tumora i liječniku prvog kontakta, odnosno ustanovi inicijalne zdravstvene skrbi.

Većina prvih znakova i simptoma ALL-a je nespecifična i teško se razlikuje od učestalih, samoograničavajućih akutnih bolesti djece, a uključuje simptomatologiju posljedično infiltraciji koštane srži, limfatičnog sustava i ekstramedularnih sijela. Klinička prezentacija akutne mijeloične leukemije (AML) uglavnom je nerazlučiva od slike ALL-a. Laboratorijske abnormalnosti također su posljedica opterećenja organizma leukemijskim stanicama,

medularne i ekstramedularne propagacije, a prisutnost blasta u perifernoj krvi ubrzava put k dijagnozi. Dijagnoza se u AL postavlja na temelju analize blasta u koštanoj srži, dok je za procjenu zahvaćenosti ekstramedularnih lokalizacija, uz lumbalnu punkciju, potrebno učiniti slikovnu obradu. Najčešće kliničke prezentacije pedijatrijskog ALL-a i AML-a prikazane su u Tablici 1 (3, 4).

HL se najčešće prezentira kao cervikalna limfadenopatija, za razliku od vrlo heterogene prezentacije i lokalizacije NHL-a. Generalno, suspektom lokaliziranom perifernom limfadenopatijom smatra se limfni čvor promjera većeg od 2 cm, bezbolan i tvrd, neadekvatnog odgovora na antibiotsku terapiju provedenu tijekom 4-6 tjedana. Dok je HL karakteriziran relativno sporim rastom, NHL često obilježava rapidna progresija koja uzrokuje neko od hitnih onkoloških stanja. Naime, u praktički svakog drugog pedijatrijskog bolesnika s medijastinalnom masom riječ je o limfomu, naročito ako je istovremeno prisutna i tvorba na vratu. U slučaju torakalne lokalizacije najvjerojatnije je riječ o limfoblastičnom limfomu (LL) kao varijanti NHL-a, s mogućnosti propagacije u koštanu srž i središnji živčani sustav (SŽS). Probavni trakt često je sijelo B-NHL-a, poput Burkittovog limfoma (BL) i difuznog velikostaničnog B- limfoma (DLCL, engl. *diffuse large cell B-lymphoma*), dok je četvrti tip NHL-a zastupljen u pedijatrijskoj populaciji, anaplastični velikostanični limfom (ALCL, engl. *anaplastic large cell lymphoma*), nerijetko sistem-ska bolest sa zahvaćenošću brojnih organa. B simptomi, koji uključuju vrućicu (>38 °C), gubitak na tjelesnoj masi i izrazito znojenje, javljaju se u

* Zavod za onkologiju i hematologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb
Sveučilište Sjever, 104. brigade 1, 42000 Varaždin
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, ulica Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka

Tablica 1. Klinička prezentacija akutnih leukemija u djece i adolescenata

	Akutna limfoblastična leukemija	Akutna mijeloična leukemija
Simptomi i znakovi bolesti	Često: Vrućica; umor i slabost; bljedoća; hematomi i petehije; mišićno-koštana bol	Često: Vrućica; umor i slabost; bljedoća; kožna i sluznička krvarenja; mišićno-koštana bol; infekcija
	Rijetko: Glavobolja; uvećanje testisa; respiratorni simptomi	Rijetko: Glavobolja; simptomi respiratornog i neurološkog distresa; DIK
Odstupanja u kliničkom statusu	Često: Hepatomegalija; splenomegalija; limfadenopatija; bljedoća; kožna krvarenja	Često: Hepatomegalija; splenomegalija; limfadenopatija; bljedoća; kožna i sluznička krvarenja
	Rijetko: Neurološka odstupanja; uvećanje testisa; simptomi respiratornog distresa; edem glave, vrata i ruku	Rijetko: Znakovi DIK-a; neurološka odstupanja; simptomi respiratornog distresa
Odstupanja u inicijalnim laboratorijskim nalazima		
Hematološki parametri	Anemija; trombocitopenija; leukopenija/leukocitoza; +/- blasti u perifernoj krvi	Anemija; trombocitopenija; leukopenija/leukocitoza/hiperleukocitoza; +/- blasti u perifernoj krvi
Biokemijski parametri	Bubrežna i jetrena disfunkcija uz povišene LDH i urate; elektrolitski disbalans; koagulacijske abnormalnosti	Bubrežna i jetrena disfunkcija uz povišene LDH i urate; elektrolitski disbalans; koagulacijske abnormalnosti

LDH - laktat dehidrogenaza; DIK - diseminirana intravaskularna koagulacija

Tablica 2. Klinička prezentacija limfoma u djece i adolescenata

	Hodgkinov limfom	Non-Hodgkinov limfom
Simptomi i znakovi bolesti	<ul style="list-style-type: none"> Bezbolna periferna limfadenopatija (cervikalna, supraklavikularna, aksilarna) Medijastinalna limfadenopatija (+/- respiratorni simptomi i simptomi sindroma GŠV) B simptomi (vrućica, gubitak na TM, znojenje) 	<ul style="list-style-type: none"> Bezbolna limfadenopatija Simptomi pritiska na okolne strukture (respiratorni distres, edem lica, akutni abdomen, asimetrične tonzile...) B simptomi (vrućica, gubitak na TM, znojenje) <p>Onkološka hitna stanja!</p> <ul style="list-style-type: none"> Opstrukcija dišnog puta Opstrukcija GŠV ili DŠV Opstrukcija crijeva Tamponada srca Pritisak na kralješničku moždinu
Odstupanja u inicijalnim laboratorijskim nalazima	Povišena SE, anemija	Anemija, trombocitopenija, leukopenija; povišeni urati i LDH; smanjena bubrežna funkcija i elektrolitski disbalans

GŠV - gornja šuplja vena; DŠV - donja šuplja vena; TM - tjelesna masa; SE - sedimentacija; LDH - laktat dehidrogenaza

nešto manje od polovice bolesnika s limfomom. Iako je kombinacija limfadenopatije i B simptoma visokosuspektna za limfoproliferativnu bolest, na nju bi trebalo posumnjati i kod gastrointestinalnih simptoma i znakova poput boli u trbuhu, palpabilne abdominalne mase, intususcepcije ili crijevne opstrukcije, respiratorne kazuistike poput stridora, kod asimetrično uvećane tonzile ili u slučaju koštane boli. Dok su laboratorijska odstupanja u HL-u odsutna ili minimalna, u NHL-u je moguća prisutnost citopenija i metaboličkih poremećaja uslijed spontanog sindroma tumorske lize. Slikovnim metodama (kompjutorizirana tomografija, CT; magnetska rezonanca, MR; pozitronska emisijska tomografija, PET-CT) procjenjuje se proširenost bolesti, u NHL-u i uz punkciju koštane srži i

lumbalnu punkciju, dok je za konačnu dijagnozu nužna patohistološka analiza tumorskog tkiva. Najčešće kliničke prezentacije pedijatrijskih limfoma prikazane su u Tablici 2 (5, 6).

Zaključno, klinička slika pedijatrijskih hematoloških neoplazmi, iako često nespecifična, uz pažljivo uzetu anamnezu, detaljan klinički pregled, pravilno interpretirane laboratorijske i nalaze slikovne obrade u liječnika prvog kontakta mora pobuditi sumnju na hemoblastozu ili malignu limfoproliferaciju, s ciljem pravodobnog započinjanja dijagnostičko-terapijskog procesa i optimalnog ishoda.

Ključne riječi: LEUKEMIJA, LIMFOBLASTIČNA; LIMFOM; DIJETE; SIMPTOMI I ZNAKOVI; RANA DIJAGNOZA

Skraćenice:

AL - akutna leukemija
ALL - akutna limfoblastična leukemija
ALCL - anaplastični velikostanični limfom
AML - akutna mijeloična leukemija
BL - Burkittov limfom
CT - kompjutorizirana tomografija
DLCL - difuzni velikostanični B limfom
HL - Hodgkinov limfom
LL - limfoblastični limfom
MR - magnetska rezonanca
NHL - Non-Hodgkinov limfom
SŽS - središnji živčani sustav

LITERATURA

1. American Cancer Society. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [pristupljeno 15.10.2025.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
2. Sultan I, Alfaar AS, Sultan Y, Salman Z, Qaddoumi I. Trends in childhood cancer: Incidence and survival analysis over 45 years of SEER data. PLoS One 2025;20:e0314592. doi: 10.1371/journal.pone.0314592.
3. Horton TM, Aster JC. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. [ažurirano 21.11.2024.; pristupljeno 1.12.2025.]. U: Park JR, Rosmarin AG. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2025. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children>

4. Tarlock K, Cooper TM. Acute myeloid leukemia: Children and adolescents. [ažurirano 19.2.2024.; pristupljeno 1.12.2025.]. U: Park JR, Rosmarin AG. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2025. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-children-and-adolescents>
5. Termuhlen AM, Gross TG. Overview of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. [ažurirano 17.3.2025.; pristupljeno 1.12.2025.]. U: Park JR, Rosmarin AG. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2025. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-non-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents>
6. McClain KL, Kamdar K. Overview of Hodgkin lymphoma in children and adolescents. [ažurirano 19.11.2025.; pristupljeno 1.12.2025.]. U: Park JR, Rosmarin AG. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2025. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents>

Autor za dopisivanje:

Doc. dr. sc. **Izabela Kranjčec**, prim. dr. med.
Zavod za onkologiju i hematologiju
Klinika za dječje bolesti Zagreb,
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
Tel. 0914600145
E-mail: izabela.kranjcec@gmail.com

Sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein i prokalcitonin: kada, kome i zašto

Jasna Leniček Krleža*

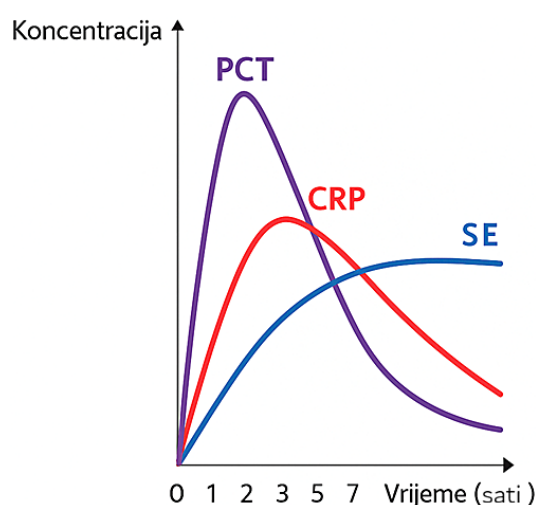
Upalni biljezi predstavljaju nezaobilazan alat u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine. Iako se često koriste istodobno, njihova biološka uloga, kinetika i klinička primjenjivost se razlikuju. Poznavanje tih razlika omogućuje racionalniji pristup dijagnostici i praćenju bolesnika, smanjuje nepotrebnu primjenu antibiotika te doprinosi boljem upravljanju kroničnim upalnim bolestima.

Različita kinetika pojedinih upalnih biljega je osnova njihove kliničke korisnosti. Slika 1 prikazuje karakterističan vremenski tijek porasta i pada najčešćih upalnih biljega nakon pojave upalnog procesa i tijekom oporavka.

Najčešći upalni biljezi koji se koriste u kliničkoj praksi su ukupni i diferencijalni broj leukocita (L),

C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE) i prokalcitonin (PCT).

Vrijednosti leukocita, neutrofila i limfocita jako ovise o dobi. Djeca fiziološki imaju više vrijednosti leukocita, posebno do 5. godine života i uvijek moraju biti uspoređene s dobnim referentnim vrijednostima. Dijagnostički algoritmi koji se obično koriste za procjenu novorođenčadi, dojenčadi ili djece s vrućicom uključuju interpretaciju ukupnog i diferencijalnog broja leukocita. Među febrilnom djecom, broj $L < 5$ ili $\geq 15 \times 10^9/l$ predstavlja povećan rizik od ozbiljne infekcije iako su neke studije pokazale da ukupni ali i diferencijalni broj L nije pouzdan niti točan pokazatelj ozbiljne infekcije kod febrilne dojenčadi (1).



Slika 1. Karakterističan vremenski tijek porasta i pada upalnih biljega nakon pojave upale i tijekom oporavka.

SEDIMENTACIJA ERITROCITA

Sedimentacija eritrocita najstariji je laboratorijski pokazatelj upale, no i danas zadržava svoju vrijednost u svakodnevnoj praksi. Određuje se kao brzina taloženja eritrocita u plazmi tijekom jednog sata i ovisi prvenstveno o koncentraciji plazmatskih proteina, osobito fibrinogena i imunoglobulina (2).

Povišena sedimentacija ukazuje na prisutnost upalnog procesa, no nije specifična ni za jedno stanje. Može biti povišena kod infekcija, autoimunih bolesti, maligniteta, anemija i trudnoće, a snižena kod policitemija, hipofibrinogenemije i srčanog zatajivanja. Bilo koje stanje koje utječe na

*Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

crvene krvne stanice i fibrinogen utjecat će na vrijednost SE.

SE raste unutar 24–48 sati od početka upale i polako pada s povlačenjem upale. Međutim, SE >100 mm/sat zahtjeva traženje temeljne etiologije. Visoka SE ima visoku specifičnost: 0.96 za maligne neoplazme, 0.97 za infekcije i 0.99 kao pokazatelj bolesti (3, 4).

Glavna prednost SE je njezina jednostavnost i dostupnost, dok joj je osnovno ograničenje spor porast i spora normalizacija nakon prestanka upale. Stoga ima veću dijagnostičku vrijednost u kroničnim i reumatološkim bolestima, gdje pomaže u praćenju aktivnosti bolesti.

C-REAKTIVNI PROTEIN

C-reaktivni protein je glavni reaktant akutne faze, protein koji se sintetizira u jetri pod utjecajem interleukina-6 i drugih proinflammatoryh citokina. Nakon upale počinje rasti za 4–6 sati, udvostručuje se za 8 sati i dostiže vrhunac za 36–50 sati. Ima poluvrijeme raspada od 19 sati. Ovakva brza dinamika čini ga najkorisnijim biljegom akutne upale u primarnoj liječničkoj praksi (5).

Normalna vrijednost CRP-a općenito je manja od 2 mg/L, ali se može smatrati normalnom do 10 mg/L. Vrijednosti iznad 40 mg/L obično upućuju na bakterijsku etiologiju, dok su niže vrijednosti češće kod virusnih infekcija ili blažih upalnih stanja. Vrlo visoke vrijednosti (>200 mg/L) prisutne su kod teških bakterijskih infekcija, sepse ili opsežnih upala tkiva (5).

Osjetljivost i specifičnost CRP-a za dijagnosticiranje ozbiljne bakterijske infekcije kod djece koja nisu hospitalizirana iznosi 77 % odnosno 79 %, dok serijsko mjerenje CRP-a ima bolju prediktivnu vrijednost: povišen CRP povećat će vjerojatnost infekcije za 11 %, a normalan CRP smanjuje vjerojatnost infekcije za 33 %. Serijsko mjerenje CRP-a može biti dobar pokazatelj primjerene upotrebe antibiotika: npr. ako CRP ostane isti ili se povećak i nakon 48 sati upotrebe antibiotika, to ukazuje na neuspjeh antibiotika. Također, serijske vrijednosti CRP-a koristan je pokazatelj kod novorođenčadi sa sepsom za procjenu antibiotskog odgovora u prvih 48 sati terapije (pad CRP-a u prvih 48 sati ima osjetljivosti 89 % i specifičnosti 90 %). Vrijednosti CRP-a se ne smanjuju kod

imunosuprimiranih pacijenta. Tako da točnost dijagnosticiranja teške infekcije kod pacijenata s karcinomom i febrilnom neutropenijom je manja u usporedbi s markerima poput prokalcitonina (6).

CRP je najčešće korišteni biomarker. Jednostavan je za izvođenje. Većina laboratorija nudi ovaj test, jeftin je i jednostavan za interpretaciju.

PROKALCITONIN

Prokalcitonin je prekursor hormona kalcitonina, koji se u fiziološkim uvjetima proizvodi u parafolikularnim stanicama (C stanice) štitnjače. U prisutnosti sistemske bakterijske infekcije, PCT se izlučuje i iz drugih tkiva (pluća, crijeva, gušterača) pod utjecajem bakterijskih endotoksina i citokina (poput TNF- α i IL-6), a kod virusnih infekcija smanjuje se proizvodnjom interferona gama (7).

Za razliku od CRP-a, PCT se ne povećava značajno kod virusnih infekcija ni kod upala neinfektivnog porijekla, što ga čini vrlo specifičnim biljegom bakterijskih infekcija i sepse.

Serumska koncentracija PCT-a je manja od 0,05 ng/ml. Razine PCT-a rastu unutar 3–4 sata od infekcije, a vrhunac dosežu unutar 6–24 sata. Povišene vrijednosti PCT-a se ne vide kod upalnih stanja poput sistemskog eritematoznog lupusa, gihta, juvenilnog reumatoidnog artritisa, upalne bolesti crijeva, ali mogu prolazno porasti kod masivnih trauma poput teških opekline. Tako, vrijednosti PCT-a niže od 0,05 ng/ml smatraju se normalnima, dok razine iznad 0,5 ng/ml upućuju na bakterijsku infekciju. Povećanje iznad 2 ng/ml snažno sugerira sepsu ili tešku sistemsku infekciju, a vrijednosti >10 ng/ml nalazimo kod septičkog šoka (2).

Kinetiku PCT karakterizira brz porast (unutar 3–4 sata) nakon izlaganja bakterijskim endotoksinima kao i kratko poluvrijeme eliminacije (oko 24 sata). Zbog toga je izuzetno koristan u: (a) ranoj identifikaciji bakterijske sepse, (b) procjeni težine infekcije i (c) odluci o antibiotskoj terapiji i praćenju odgovora na liječenje (6, 8).

Smanjenje vrijednosti PCT-a za 50 % dnevno znak je povoljnog terapijskog odgovora (8).

U Tablici 1. usporedno su prikazane glavne karakteristike pojedinačno najučestalijih upalnih biljega u kliničkoj praksi.

Tablica 1. Usporedba karakteristika i korisnosti upalnih biljega: SE, CRP i PCT.

Biljeg	Vrijeme porasta	Vrijeme normalizacije	Specifičnost	Korisnost
SE	24–48 sati	7–14 dana	niska	Kronične i autoimune bolesti
CRP	4–6 sati	2–3 dana	srednja	Akutne upale, bakterijske infekcije
PCT	3–4 sata	1–2 dana	visoka	Sepsa i teške bakterijske infekcije

SE, CRP i PCT - osobitosti kod dječje populacije

Sedimentacija eritrocita kod djece pokazuje (a) niže referentne vrijednosti nego u odraslih (Tablica 2.), (b) manje je osjetljiva na upalu u odnosu na CRP i (c) na SE kod djece jako utječu hematološki parametri — osobito anemija i hematokrit (10).

Tablica 2. Referentne vrijednosti SE kod djece.

Dob	SE (mm/h)
Novorođenče	0–2
Dojenče (do 6 mj.)	2–8
Djeca 1–8 g.	3–13
Djeca ≥8 g. i adolescenti	približno kao odrasli (do 15–20)

CRP ne pokazuje velike razlike s obzirom na dob, osim u prva 24–48 h života (Tablica 3.). Novorođenčad može imati lažno pozitivan CRP zbog poroda, stresa ili asfiksije — stoga jedan nalaz CRP-a nije dovoljan za odluku o terapiji. Kod djece, CRP vrlo dobro razlikuje bakterijske od virusnih infekcija, ali je manje specifičan nego PCT (11).

Tablica 3. Referentne vrijednosti CRP-a kod novorođenčadi i djece.

Dob	CRP (mg/L)
Novorođenčad <48 h	< 10 (fiziološki može porasti na 20–40 bez infekcije!)
Djeca >48 h	< 5 (kao kod odraslih)

Za PCT kod djece dobna specifičnost je najvažnija (Tablica 4.). PCT se ne smije interpretirati kao biljeg sepse u prva 72 sata života bez serijskog praćenja. Kod djece nakon neonatalnog perioda, PCT je najbolji marker za bakterijsku infekciju i sepsu jer brže raste i brže pada od CRP-a i nije povišen kod virusnih infekcija (12).

Tablica 4. Fiziološki porast PCT-a nakon rođenja.

Vrijeme života	PCT (ng/mL)
0–24 h života	može porasti do 2–3 (bez infekcije!)
24–48 h života	može biti do 20 (fiziološko)
Nakon 72 h	treba pasti na <0,5

Pomoć za tumačenje vrijednosti PCT kod djece prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Tumačenje vrijednosti PCT kod djece.

PCT (ng/mL)	Tumačenje (djeca iznad 72 h života)
<0.5 µg/L	malo vjerojatna bakterijska infekcija
0.5–2 µg/L	moguća bakterijska infekcija
>2 µg/L	visoko suspektno na sepsu
>10 µg/L	septički šok

KLINIČKA PRIMJENA UPALNIH PARAMETARA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Blage respiratorne infekcije: dovoljan je CRP; vrijednosti <40 mg/L obično upućuju na virusnu etiologiju.

Bronhitis i pneumonija: CRP i, po potrebi, PCT mogu pomoći u odluci o antibiotskoj terapiji.

Uroinfekcije: kod febrilnih bolesnika PCT može razlikovati pijelonefritis od cistitisa.

Autoimune bolesti: kombinacija SE i CRP najbolja za praćenje aktivnosti bolesti.

Kronične infekcije (npr. endokarditis, TBC): SE često ostaje povišen i nakon što se CRP normalizira.

Sumnja na sepsu: kombinacija CRP i PCT ima najveću dijagnostičku i prognostičku vrijednost.

U zaključku, SE, CRP i PCT nisu konkurentni, već komplementarni biljezi upale.

SE ostaje koristan u procjeni kroničnih i sistemskih bolesti, CRP je zlatni standard za brzo prepoznavanje i praćenje akutne upale, dok je PCT najkorisniji pokazatelj bakterijske sepse i racionalne antibiotske terapije.

Pravilna indikacija i interpretacija ovih pokazatelja, osobito u kontekstu kliničke slike i trajanja simptoma, omogućuje racionalnije propisivanje

antibiotika, ranije otkrivanje ozbiljnih infekcija te bolju suradnju između primarne i laboratorijske medicine.

Ključne riječi: PROTEINI AKUTNE FAZE;
SEDIMENTACIJA ERITROCITA;
C-REAKTIVNI PROTEIN; PROKALCITONIN

LITERATURA

1. Markic J. Biomarkers of sepsis in neonates and children. *Signa Vitae* 2015;10:1-9; Dostupno: <https://www.signavitae.com/articles/10.22514/SV102.122015.1> Pristup: 14.11.2025. doi: 10.22514/SV102.122015.1
2. Markanday A. Acute phase reactants in infections: Evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv098. Dostupno: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4525013/> Pristup: 14.11.2025. doi: 10.1093/ofid/ofv098
3. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, Williams S, Morrison G, Singer I. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1985;145:1796–9.
4. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986;146:1581–3.
5. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805–12.
6. Kaul A, Shah S. Biomarkers in sepsis. *J Pediatr Crit CARE* 2018;5:33. doi: 10.21304/2018.0504.00408
7. Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2010;159:253–64.
8. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34:263–73.
9. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JRLE, Barbosa AP, Salluh JIF. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28:472–82. doi: 10.5935/0103-507X.20160080
10. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:30–6. doi: 10.1136/archdischild-2013-305349.
11. Perrone S, Lotti F, Longini M, Rossetti A, Bindi I, Bazzini F, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F163–6. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506.
12. Lee J, Bang YH, Lee EH, Choi BM, Hong YS. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr* 2017;60:10. doi: 10.3345/kjp.2017.60.1.10.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. **Jasna Leniček Krleža**, spec. med. biokemije,
Zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
e-mail: jlenicek@gmail.com

**Sažetci
edukativnih prikaza
iz kliničke prakse**

***Summaries
of educational presentations
from clinical practice***

Prikaz pacijentice s poliurijom

Franjka Antoliš Essert¹, Matea Crnković Ćuk²

Uvod: Poliurija je u djece definirana kao proizvodnja urina više od 4 mL/kg/h. Uzrok poliurije može biti osmotska diureza (primjerice diabetes melitus), primarni ili sekundarni poremećaji bubrežne sposobnosti koncentriranja urina (centralni ili nefrogeni dijabetes insipidus, kronična bubrežna bolest, opstruktivna uropatija itd.). Također, mogući uzrok poliurije je i primarna polidipsija.

Slučaj: Djevojka u dobi 17 godina pregledana je u nefrološkoj ambulanti zbog poliurije koja je prisutna unazad godinu dana. Uz poliuriju prisutna je i nokturija bez dizurije i bez enureze. Osim navedenog kroz dan pojačano žeđa. Nije gubila na tjelesnoj masi. Obiteljska anamneza je neupadna. Trudnoća i porod bili su uredni kao i dosadašnji rast i razvoj. Pri pregledu je urednih vitalnih funkcija, urednog somatskog statusa, na 47.c. za tjelesnu masu i 32.centili za visinu te bez kliničkih ili laboratorijskih znakova dehidracije. Nasumični uzorak urina pokazao je urin uredne volumne mase (1.09 kg/L), urednog pH i sedimenta te bez glukozurije. Učinjen ultrazvuk bubrega i mokraćnog sustava bio je uredan. Poliurija je objektivizirana 48-satnim dnevnikom pijenja i mokrenja kojim je utvrđen dnevni volumen mokraće od 13.360 L (11,13 ml/kg/h) od čega je 7.475 L izmokrila u noćnom periodu mjerenja. Izmjereni kapacitet mjehura iznosio je 157% očekivanog volumena za dob - 850mL. Daljnja dijagnostička obrada učinjena je putem hospitalizacije. Po primitku ponovno urednih vitalnih parametara, urednog somatskog statusa, bez kliničkih znakova dehidracija te urednog volumnog statusa. Učinjena laboratorijska obrada ukazivala je na uredan acidobazni status pH 7.333, urednu glikemiju (4.4mmol/L), urednu serumsku koncentraciju elektrolita te parametre bubrežne funkcije (eGFR 144(mL/min/1.73m²)). Krvna slika bila je uredna, bez znakova akutne infekcije. Nasumični uzorak urina bio je snižene volumne mase (1.001 kg/L), bez glukozurije, bez proteinurije, urednog sedimenta. Osmolalnost urina iznosila je 49 mOsmol/kg, a seruma 288 mOsmol/kg. Učinjen je pokus žeđanja kojim je utvrđen porast osmolalnosti urina do 956 mOsm/kg u stanju deprivacije tekućine uz održanu osmolalnost seruma te je time potvrđena sposobnost koncentriranja urina. U ove djevojke postavljena je dijagnoza primarne polidipsije koja je uzrokovala poliuriju te je savjetovana ograničiti unos vode na fiziološke potrebe.

Rasprava: U ovom slučaju je inicijalnom laboratorijskom obradom, koja je ukazala na uredne vrijednosti glukoze u krvi i neprisutnošću glukoze u urinu, isključena šećerna bolest kao uzrok poliurije i polidipsije. Analizom urina isključena je infekcija mokraćnog sustava. Ultrazvučnom dijagnostikom isključena je prisutnost renalne displazije ili opstrukcije mokraćnog sustava koje bi mogle dovesti do poliurije u fazi oštećenja tubula. Uredan acidobazni status isključio je prisutnost renalne tubularne acidoze, a uredne vrijednosti elektrolita u porciji urina dodatno su potvrdile da

¹Dom zdravlja Zagreb Centar, Runjaninova 4, 10000 Zagreb

²Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

nema poremećaja u funkciji proksimalnog i distalnog tubula te Henleove petlje. Preostalo je za procijeniti bubrežnu sposobnost koncentriranja mokraće, koja se većinom odvija na razini sabirnih kanalića, odnosno osjetljivost istih na ADH s te je učinjen pokus žedanja kojim je dokazan uredan porast osmolalnosti urina i time kao dijagnoza postavljena primarna polidipsija.

Ključne riječi: POLIURIJA; POLIDPSIJA; KONCENTRACIJSKA SPOSOBNOST BUBREGA; TEST ŽEDANJA;

Adresa za dopisivanje:

Franjka Antoliš Essert, dr. med.

Dom zdravlja Zagreb Centar,

Runjaninova 4, 10000 Zagreb

E-mail: franjkaantolis@gmail.com

Perzistentno povišene transaminaze u klinički zdrave djevojčice – prikaz slučaja

Ana Golem Kožić¹, Mia Šalamon Janečić²

Uvod: Wilsonova bolest je autosomno recesivni poremećaj metabolizma bakra uzrokovan mutacijama gena ATP7B koji dovodi do smanjenog izlučivanja bakra iz hepatocita u žuč i njegova nakupljanja, prvenstveno u jetri i središnjem živčanom sustavu. Klinička slika uključuje jetrene, neurološke i psihijatrijske manifestacije. U dječjoj dobi je najčešća jetrena prezentacija, često u obliku asimptomatskog povišenja aminotransferaza.

Prikaz bolesnika: Djevojčica u dobi od šest godina, urednog rasta i razvoja, bez tegoba, dolazi na obradu povišenih aminotransferaza. Povišene vrijednosti jetrenih enzima prvi su put zabilježene u tijeku respiratorne infekcije, a u kontrolnim nalazima tijekom 7 mjeseci se prati porast alanin aminotransferaze (ALT) (maksimalno 12 puta iznad gornje granice referentnog intervala) i blaže povišene aspartat aminotransferaza (AST) i gama-glutamil transferaza (GGT) uz uredne parametre sintetske funkcije jetre i bilirubin. Diferencijalno-dijagnostičkom obradom isključeni su infektivni i autoimuni uzroci, a vrijednosti lipidograma, alfa-1 antitripsinai i hormona štitnjače bili su uredni. Ceruloplazmin je bio uredan, ali je izlučivanje bakra u 24-satnom urinu bilo povišeno, a zatim je i nalaz penicilaminskog testa bio patološki pa je učinjena biopsija jetre čiji nalaz je utvrdio makrovezikularnu steatozu i blagu fibrozu uz značajno povišenu koncentraciju bakra u suhoj tvari jetrenog tkiva (399 µg/g). Zaključno je postavljena dijagnoza Wilsonove bolesti i liječenje je započeto penicilaminom u postupno rastućim dozama, uz vitamin B6 i smanjeni unos bakra. Prati se povoljan biokemijski odgovor. Molekularno-genetskom analizom utvrđene su 2 heterozigotne mutacije gena ATP7B te je potvrđena dijagnoza.

Zaključak: Ovaj prikaz naglašava važnost sustavne obrade perzistentno povišenih aminotransferaza čak i u djece bez simptoma kako bi se na vrijeme dijagnosticirale lječive bolesti kao što je Wilsonova bolest.

Ključne riječi: HEPATOLENTIKULARNA DEGENERACIJA; TRANSAMINAZE;
ATPAZE KOJE TRANSPORTIRAJU BAKAR; BAKAR; PENICILAMIN

¹ Dom zdravlja Sisak, Ulica kralja Tomislava 1, 44000 Sisak

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Ana Golem Kožić, dr. med.

Dom zdravlja Sisak

Ulica kralja Tomislava 1, 44000 Sisak

E-mail: anagolem1003@gmail.com

Iznenadna dispneja i bol u prsima u adolescenta: neočekivani dijagnostički ishod

Vinka Knezović¹, Ana Tripalo Batoš², Ivan Pavić³, Maja Bosanac³

Uvod: Akutno nastala bol u prsištu i dispneja u adolescenata hitno je stanje i često dijagnostički izazov. Diferencijalno dijagnostički jedna od mogućih uzroka naglo nastale boli u prsima i dispneje je spontani pneumomediastinum (SPM). Najčešći uzroci SPM je egzacerbacija astme te infekcije donjih dišnih puteva. Ostali predisponirajući uzroci su trauma, povraćanje, kašalj, Valsalvin manevar, inhalacija helija iz balona, korištenje e-cigareta i vape uređaja te inhalacija droga. Prezentirat ćemo slučaj naglo nastale boli u prsima kod adolescenta uzrokovane nastalim SPM za koji smatramo da je uzrokovan konzumacijom e-cigarete ili vape uređaja.

Prikaz slučaja: Mladić u dobi od 17 godina pregledan je u hitnoj pedijatrijskog ambulanti radi naglo nastale probadajuće boli u prsima u trajanju od jednog dana uz nedostatak zraka i suhi kašalj. Iz anamnestičkih podataka saznajemo da se bol javila prvi put pri fizičkom naporu (slaganje drva) te da puši e-cigaretu. Alergije i astmu negira. Nije bio recentno bolestan. Pri pregledu mladić je dobrog općeg stanja, kardiopulmonalno kompenziran, urednih saturacija na sobnom zraku, afebrilan. Prsni koš osjetljiv na palpaciju u području sternuma, bez znakova subkutanog emfizema. Auskultacijski uredan šum disanja, perkutorno normalan plućni zvuk. Učinjenom radiološkom obradom (RTG srca i pluća, MSCT toraksa) utvrđen je pneumomediastinum, od mekih tkiva vrata gotovo do ošita. Iz laboratorijske obrade izdvaja se blago povišen CRP uz urednu kompletnu krvnu sliku, acidobazni status, uredne vrijednosti imunoglobulina te alfa antitripsina. Kožni ubodni test na inhalacijske alergene bio je negativan na sve testirane alergene. Hospitaliziran je radi daljnje opservacije. Tijekom boravka nastavljena je simptomatska terapija i mirovanje te se prati postupni oporavak simptoma. Zaključno smatramo da se radi o spontanom pneumomediastinumu najvjerojatnije uzrokovanom konzumacijom e-cigarete ili vape uređaja. Otpušta se kući uz preporuke mirovanja, primjenu analgetika po potrebi te izbjegavanje konzumacije e-cigarete te vape uređaja.

Zaključak: SPM uzrokovan korištenjem vape uređaja je rijedak, ali uz sve veću konzumaciju takvih uređaja njegova učestalost raste posebno u adolescenata i mlađih odraslih. Iz literature je poznato da je korištenje vape uređaja povezano i s težim kliničkim stanjima kao što su spontani pneumotoraks, pneumorahija i difuzno alveolarno krvarenje iz čega je vidljivo kako je korištenje vape uređaja kod pacijenata s naglo nastalom boli u prsima važan anamnestički podatak.

Ključne riječi: BOL U PRSIMA; DISPNEJA; MEDIJASTINALNI EMFIZEM;
ELEKTRONIČKI SUSTAVI ZA DOSTAVU NIKOTINA; VAPING

¹Dom zdravlja Zagreb-Centar, Ulica Josipa Runjanina 4, 10000 Zagreb

²Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

³Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Vinka Knezović, dr. med.
Dom zdravlja Zagreb-Centar
Ulica Josipa Runjanina 4, 10000 Zagreb
E-mail: vinkakova@gmail.com

Kongenitalna adrenalna hiperplazija – lekcije o rastu, razvoju i glukokortikoidnoj terapiji

Marija Obad Tomić¹, Anita Špehar Uroić², Lana Njavro²

Uvod: Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) obuhvaća skupinu autosomno recesivnih poremećaja steroidogeneze uzrokovanih smanjenom ili odsutnom aktivnošću enzima uključenih u sintezu steroidnih hormona iz kolesterola. Najčešći oblik KAH-a, koji čini 90–95 % slučajeva, posljedica je deficita 21-hidroksilaze, enzima ključnog za sintezu kortizola i aldosterona. Težina bolesti ovisi o ostatnoj enzimskoj aktivnosti koja je povezana s pojedinim mutacijama gena CYP21A2, a osnovno obilježje kliničke slike je virilizacija djeteta. Razlikujemo klasični oblik KAH-a koji se očituje već pri rođenju te blaži, neklasični u kojem se klinička slika razvija kasnije tijekom djetinjstva ili adolescencije. Virilizacija se u najtežem obliku u djevojčica očituje dvosmislenim spolovilom, dok ju je u dječaka teže prepoznati odmah po rođenju, no uzrokuje progresivan razvoj genitala te ubrzan rast i tjelesni razvoj što može dovesti do pravog preuranjenog pubertetskog razvoja i kompromitirati konačnu visinu. Najteži oblik bolesti, klasični KAH s gubitkom soli, ako je neliječen ili neprimjereno liječen može dovesti do životno ugrožavajuće adrenalne krize.

Na primjeru dječaka s preuranjenim pubertetskim razvojem želimo prikazati način i važnost što ranijeg postavljanja dijagnoze, modalitete i izazove nadomjesnog hormonskog liječenja u ovih bolesnika, važnost praćenja rasta i razvoja te pravovremenog prepoznavanja metaboličkih i endokrinoloških komplikacija.

Prikaz bolesnika: Prikazujemo dječaka koji je u dobi tri i pol godine upućen endokrinologu zbog sumnje na preuranjeni pubertetski razvoj. Dječak do tada nije teže bolovao niti je doživio stanje koja bi upućivalo na razvoj adrenalne krize. U kliničkom statusu nalaze se znaci lažnog preuranjenog puberteta: visok rast, miteseri na nosu i u uškama, dublji glas te za dob neprimjereno veliko spolovilo (Tanner II-III) uz pubičnu dlakavost (Tanner II), dok su testisi prepubertetske veličine (2 po Praderu). Učinjenom laboratorijskom obradom postavljena je dijagnoza klasičnog oblika KAH-a s izrazito ubrzanim koštanim dozrijevanjem (10 godina) te je započeto nadomjesno liječenje hidrokortizonom. Dijagnoza je potvrđena i dokazom mutacije CYP21A2 gena. Tijekom praćenja dječak je u dobi 6 godina razvio pravi preuranjeni pubertet zbog čega je započeto liječenje agonistima hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (LHRH, engl. luteinizing hormone releasing hormone).

Navodimo izazove liječenja i praćenja: titriranje doze hidrokortizona – doza koja će suprimirati lučenje androgena, a pritom neće kompromitirati rast; prilagodba doze u akutnim stresnim

¹Opća bolnica Dubrovnik, Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik

²Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

situacijama; nove formulacije hidrokortizona; prepoznavanje rizika i razvoja pravog preuranjenog puberteta te njegovo pravovremeno liječenje; prepoznavanje obrazaca rasta koji upućuju na (ne)primjereno liječenje dječaka.

Zaključak: Kongenitalna adrenalna hiperplazija zahtijeva rano prepoznavanje i pravodobno liječenje i praćenje kako bi se spriječile akutne i dugoročne komplikacije bolesti te kako bi se omogućio što primjereniji rast i razvoj djeteta.

Ključne riječi: ADRENALNA HIPERPLAZIJA, KONGENITALNA; 21-HIDROKSILAZA STEROIDA; PUBERTET, PRIJEVREMENI; HIDROKORTIZON

Adresa za dopisivanje:

Marija Obad Tomić, dr. med.

Opća bolnica Dubrovnik,

Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik

E-mail: marijaobad.du@gmail.com

Glavobolja - prikaz slučaja

Iva Tkalčec¹, Jadranka Sekelj²

Uvod: Glavobolja u dječjoj dobi predstavlja čest razlog posjete liječniku. Glavobolje dijelimo na primarne i sekundarne. Primarne glavobolje, među kojima su najčešće migrena i tenzijska glavobolja, nisu povezane s organskom bolešću, dok su sekundarne glavobolje posljedica drugih patoloških stanja, poput infekcija, traume ili intrakranijskih procesa. Pravilno prepoznavanje i procjena tipa glavobolje omogućuje racionalan dijagnostički i terapijski pristup pacijentu.

U ovom radu prikazat ćemo dva pacijenta s različitim vrstama glavobolje kako bismo objasnili kliničke značajke i dijagnostički pristup kod različitih tipova glavobolja.

Prikaz pacijenata: Prvi pacijent kojeg prikazujemo je dječak u dobi od 13,5 godina koji je u višegodišnjem praćenju pedijatrijskog gastroenterologa i neurologa zbog epizodičnih gastrointestinalnih i neuroloških simptoma. Tegobe su započele u dobi od četiri godine ponavljanim epizodama mučnine, povraćanja i izražene malaksalosti i bljedila, koje su s vremenom postale praćene glavoboljom. Provedena je opsežna dijagnostička obrada (MR mozga, EEG, TCCD, metabolička i endokrinološka obrada te oftalmološki pregled). Svi su nalazi bili uredni te je isključena sekundarna etiologija glavobolje. Sukladno Rimskim kriterijima IV postavljena je dijagnoza cikličkog povraćanja, koja spada u spektar dječjih epizodičnih sindroma povezanih s migrenom. Uvedena je profilaktička terapija ciproheptadinom, uz koju je postignuta remisija gastrointestinalnih simptoma. Tijekom daljnjeg praćenja dolazi do razvoja tipičnih i čestih migrena praćenih vegetativnim simptomima, dominantno malaksalošću, umorom, inapetencijom, mučninom i povremeno povraćanjem. U cilju sprečavanja migrenskih napada uvedena je profilaktička terapija topiramatom i amitriptilinom koja nije bila učinkovita, dok je terapija sumatriptanom pokazala dobar klinički učinak. Opisani klinički tijek bolesti odgovara razvoju cikličkog povraćanja u migrenu tijekom adolescentne dobi. Drugi pacijent je djevojčica u dobi od 11 godina koja se od četvrte godine života povremeno žalila na glavobolje s postupnom progresijom u učestalosti i trajanju tegoba. Glavobolje su većinom frontalne lokalizacije, jakog intenziteta i stežućeg karaktera, ponekad trajanja po nekoliko dana. Javljaju se bez pridružene mučnine, povraćanja te bez foto- ili fonofobije. Provedena je široka dijagnostička obrada. Na EEG-u su verificirane dizritmične promjene. MR mozga prikazao je policistično promijenjenu pinealnu žlijezdu i arahnoidalnu cistu u području lijeve lateralne cerebelomedularne cisterne, bez znakova mase ili hidrocefalusa, za koje neurokirurškom procjenom nisu postavljene indikacije za kirurško liječenje. Oftalmološki nalaz bio je uredan. Laboratorijskom obradom utvrđena je subklinička hipotireoza uz autoimuni tiroiditis koja ne zahtijeva supstitucijsku terapiju. Klinička slika obilježena dugotrajnim glavoboljama bez vegetativnih simptoma i bez jasnog organskog supstrata odgovara dijagnozi kronične tenzijske

¹Opća bolnica Koprivnica, Ul. doktora Željka Selinger 1, 48000, Koprivnica

²Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

glavobolje. Kod naše pacijentice analgetska terapija nije dovela do kliničkog poboljšanja, kao ni alternativni terapijski pristupi poput laser akupunkture. Trenutačno je preporučena profilaktička terapija uz psihoterapijski pristup i primjenu riboflavina. Takav terapijski odgovor i potreba za multimodalnim pristupom liječenju u skladu su s poznatim obilježjima kronične tenzijske glavobolje, kod koje analgetici često imaju ograničen učinak, dok nefarmakološke i profilaktičke mjere imaju ključnu ulogu u kontroli simptoma.

Zaključak: Prikazana dva pedijatrijska bolesnika prikazuju različite fenotipove primarnih glavobolja u dječjoj dobi. Prvi slučaj pokazuje migrenu u adolescenciji, dok drugi slučaj prikazuje kroničnu tenzijsku glavobolju oboje bez organskog supstrata i s ograničenim odgovorom na analgetsku terapiju. Ovi primjeri naglašavaju važnost pravilne diferencijalne dijagnoze i individualiziranog dijagnostičkog i terapijskog pristupa u liječenju različitih entiteta glavobolja.

Ključne riječi: GLAVOBOLJA; MIGRENA; POVRAĆANJE; TENZIJSKA GLAVOBOLJA; PEDIJARIJA

Adresa za dopisivanje:

Iva Tkalčec, dr. med.

Opća bolnica Koprivnica,

Ul. doktora Željka Selinger 1, 48000 Koprivnica

E-mail: ivatkalcec7126@gmail.com

Prikaz slučaja – kada simptomi (ne)varaju

Anamaria Uglešić Maurović¹, Domagoj Buljan²,
Filip Jadrijević-Cvrlje², Jasminka Stepan Giljević²

Uvod: Tumori središnjeg živčanog sustava predstavljaju najčešće solidne tumore u dječjoj dobi, pri čemu su glijalni i embrionalni tumori najzastupljeniji. Klinička slika često je nespecifična te ovisi o dobi djeteta i lokalizaciji tumora. Dijagnoza se temelji na neuroradiološkoj obradi (magnetska rezonancija i kompjutorizirana tomografija) te patohistološkoj i molekularnoj analizi tumora. Rano prepoznavanje simptoma ključno je za pravodobno planiranje liječenja, poboljšanje ishoda terapije i kvalitete života bolesnika.

Prikaz slučaja: Prvi prikazani slučaj odnosi se na sedmogodišnju djevojčicu koja se klinički prezentirala ataksijom, glavoboljom i smetnjama vida. Neuroradiološkom obradom verificiran je tumor u području IV. moždane komore sa znakovima hipertenzivnog hidrocefalusa, a metilacijskim profiliranjem potvrđeno je da se radi o meduloblastomu (grupa 4, subklasa 6). Drugi slučaj uključuje dvanaestogodišnjeg dječaka s frontalnim glavoboljama i jutarnjim povraćanjem. Magnetskom rezonancijom mozga i kralježnične moždine verificiran je tumor u području IV. moždane komore s metastazama, dok je molekularnom analizom tumorskog tkiva potvrđen meduloblastom (grupa 4, podtip V). Treći slučaj je sedamnaestogodišnja djevojka koja se prezentirala umorom, gubitkom tjelesne mase i sekundarnom amenorejom. Slikovnom obradom uočen je tumor supraselarne i pinealne regije uz jednu solitarnu intrakranijsku metastazu, čime je postavljena dijagnoza metastatskog bifokalnog germinoma uz negativne tumorske markere.

Zaključak: Procjena djeteta sa sumnjom na tumor središnjeg živčanog sustava mora biti sustavna te uključivati detaljan neurološki pregled, praćenje rasta i opsega glave u dojenčadi i mlađe djece, kao i procjenu pubertetskog statusa. Kombinacija navedenih simptoma zahtijeva pravodobnu neuroradiološku obradu radi ranog otkrivanja bolesti i započinjanja odgovarajućeg onkološkog liječenja.

Ključne riječi: GLAVOBOLJA; ATAKSIJA; HIPOPITUITARIZAM; NEUROSЛИKOVNA OBRADA; MEDULOBLASTOM; GERMINOM

¹Istarski domovi zdravlja, Flanatička 27, 52100 Pula

²Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematologiju s dnevnim bolnicom „Mladen Čepulić“, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Ilica 197, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Anamaria Uglešić Maurović

Istarski domovi zdravlja

Flanatička 27, 52100 Pula

E-mail: uglesic.anamaria@gmail.com

**Studentska sekcija
Sažetci**

***Student section
Summaries***

Pasivno pušenje i zdravlje djece: utjecaj na plućnu funkciju, aerobnu sposobnost i indeks tjelesne mase

Sara Žaja¹, Iva Topalušić², Tamara Poljičanin³, Ozana Hofmann Jaeger⁴,
Asja Stipić Marković⁵, Ivan Pavić²

Uvod: Pasivno pušenje (PP) predstavlja značajan javnozdravstveni problem, osobito u dječjoj populaciji čiji su respiratorni i imunološki sustavi u razvoju. Iako su štetni učinci duhanskog dima na zdravlje odraslih dobro poznati, podaci o njegovu istodobnom utjecaju na plućnu funkciju, aerobnu sposobnost i indeks tjelesne mase (BMI, engl. body mass index) kod djece su ograničeni. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti povezanost prenatalne i postnatalne izloženosti pasivnom pušenju s navedenim zdravstvenim pokazateljima u djece.

Metode: U presječnom istraživanju sudjelovalo je 157 djece u dobi od 10 do 14 godina (89 dječaka, 68 djevojčica), učenika Osnovne škole „Trilj“ u Trilju, Hrvatska. Izloženost PP-u procijenjena je strukturiranim upitnikom kojeg su ispunili djeca i roditelji. Prema pušačkom statusu roditelja, ispitanici su podijeljeni na djecu izloženu PP-u i kontrolnu skupinu. Antropometrijskim mjerenjima izračunat je BMI. Plućna funkcija procijenjena je spirometrijom (FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF), dok je aerobna sposobnost procijenjena BEEP testom. Za statističku analizu korištene su metode deskriptivne statistike, t-test, Kruskal–Wallis test, χ^2 test, Spearmanova korelacija i logistička regresija.

Rezultati: Pasivnom pušenju bilo je izloženo 62,4 % djece, pri čemu je 61,2 % bilo izloženo PP-u već tijekom trudnoće. Djeca izložena PP-u, uključujući prenatalnu izloženost, imala su značajno niže vrijednosti FVC, FEV1, FEV1/FVC i PEF u odnosu na neizloženu djecu ($p < 0,05$). Također, zabilježen je statistički značajan porast BMI u djece izložene PP-u. Niža razina aerobne sposobnosti bila je povezana s lošijom plućnom funkcijom i višim BMI-om. Nisu uočene značajne razlike prema spolu niti razini tjelesne aktivnosti.

Zaključak: Izloženost pasivnom pušenju, osobito tijekom trudnoće i u kućnom okruženju, povezana je sa smanjenom plućnom funkcijom, slabijom aerobnom sposobnošću i povišenim BMI-om kod djece. Rezultati naglašavaju potrebu za snažnijim javnozdravstvenim mjerama usmjerenima na smanjenje izloženosti djece duhanskom dimu i promicanje bezdimnog kućnog okruženja.

Ključne riječi: ZAGAĐENJE DUHANSKIM DIMOM; INDEKS TJELESNE MASE; JAVNO ZDRAVSTVO; KUĆNO OKRUŽENJE

¹ Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2a, 21000 Split

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

³ Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ljudevita Gaja 37, 10430 Samobor

⁴ Lječilište Veli Lošinj, Podjavori 27, 51551 Veli Lošinj

⁵ Klinika za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Ivan Pavić, dr. med.
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
E-mail: ipavic01@gmail.com

Kada cijepljenje nije dovoljno: *Streptococcus pneumoniae* serotip 3 kao uzrok nekrotizirajuće pneumonije u djeteta

Mateo Raboteg¹, Josip Županović¹, Ivan Pavić²

Uvod: Nekrotizirajuća pneumonija rijetka je, ali teška komplikacija bakterijske pneumonije u djece, najčešće povezana s infekcijom *Streptococcus pneumoniae*. Unatoč uspješnim programima cijepljenja, određeni serotipovi koji nisu obuhvaćeni cjepivima i dalje predstavljaju značajan klinički problem.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj 4,5-godišnjeg dječaka koji je zaprimljen zbog visokog febriliteta, respiratornog distresa i općeg lošeg stanja. Dijete je uredno cijepljeno prema nacionalnom programu cijepljenja, uključujući 10-valentno pneumokokno cjepivo. Radiološkom obradom (RTG i MSCT prsnog koša) utvrđena je nekrotizirajuća pneumonija s formiranjem kavitarnih lezija. Iz pleuralnog punktata izoliran je *Streptococcus pneumoniae* serotip 3. Unatoč inicijalnoj antibiotskoj terapiji, klinički tijek bio je kompliciran te je zahtijevao produljeno bolničko liječenje i prilagodbu antibiotske terapije. Dijete se postupno oporavilo bez trajnih posljedica.

Rasprava: Serotip 3 *Streptococcus pneumoniae* poznat je po visokoj virulenciji i sklonosti uzrokovanju teških oblika pneumonije, uključujući nekrotizirajuću pneumoniju. Ovaj serotip nije obuhvaćen 10-valentnim pneumokoknim cjepivom, što objašnjava pojavu invazivne pneumokokne bolesti u uredno cijepljenog djeteta. Prikazani slučaj naglašava ograničenja trenutnih cijepnih programa i važnost kliničke sumnje na teške komplikacije pneumonije, čak i u cijepljene djece.

Zaključak: Nekrotizirajuća pneumonija uzrokovana *Streptococcus pneumoniae* serotipom 3 može se javiti i u uredno cijepljene djece. Ovaj slučaj ističe potrebu za pravodobnom dijagnostikom, adekvatnim liječenjem te razmatranjem šire serotipske pokrivenosti pneumokoknih cjepiva u prevenciji teških oblika bolesti.

Ključne riječi: PNEUMONIJA, NEKROTIZIRAJUĆA; CIJEPLJENJE; 10-VALENTNO PNEUMOKOKNO CJEPIVO; STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

¹ Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2a, 21000 Split

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. **Ivan Pavić**, dr. med.
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
E-mail: ipavic01@gmail.com

Fulminantni cerebelitis kao rijetka komplikacija uobičajene infekcije: izazov u pedijatriji

Jure Jakovljević¹, Anamarija Jagić¹, Ana Tripalo Batoš², Vlasta Đuranović^{2,3}

Uvod: Akutni cerebelitis rijetka je inflamatorna bolest s varijabilnim tijekom, od benignog samo-limitirajućeg stanja s minimalnim simptomima do fulminantnog cerebelitisa udruženog s visokim rizikom morbiditeta i mortaliteta. Etiologija bolesti najčešće je infektivna ili postinfektivna, a kao jedan od mogućih uzročnika opisuje se rotavirus. Komplikacije bolesti posljedica su akutnog edema malog mozga koji komprimira strukture stražnje lubanjske jame i moždanog debla i dovodi do razvoja opstruktivnog hidrocefalusa, intrakranijske hipertenzije s poremećajem svijesti do epileptičkog statusa i fatalnog ishoda zbog hernijacije tonzila malog mozga. Djeca obično imaju generalizirane simptome s mučninom, glavoboljom, brzim poremećajem svijesti i kasnije mutizmom. U likvoru je prisutna pleocitoza, a slikovne pretrage mozga pokazuju progresivnu značajnu cerebelarnu atrofiju. Ako se promptno ne liječi, može doći do smrtnog ishoda.

Prikaz bolesnice: Prikazujemo 6-godišnju djevojčicu primljenu u Kliniku za dječje bolesti Zagreb zbog akutne ataksije i somnolencije. Pri prijemu, Glasgowska skala kome (GCS, engl. Glasgow Coma Scale) bio je 13/15. Večer prije prijema povratila je 3-4 puta, imala diskinezije, bila iritabilna i ispuštala neobične zvukove. Inicijalni laboratorijski nalazi, elektroencefalogram i magnetska rezonancija mozga (MR) bili su uredni. Unutar 12 sati došlo je do progresivnog poremećaja svijesti do kome (GCS 5), intubirana je i prebačena u Jedinicu za intenzivno liječenje. Ponavljana MR snimanja registrirala su razvoj difuznog cerebelitisa, hipertenzivni hidrocefalus i encefalitis, koji su liječeni aciklovikom, ceftriaksonom, intravenskim imunoglobulinima i kortikosteroidima te vanjskom drenažom likvora. Klinička slika dodatno je komplicirana pojavom recidivirajućih epileptičkih napadaja i razvojem epileptičkog statusa, koji su liječeni levetiracetamom i midazolamom. Nakon tri tjedna došlo je do regresije svih navedenih promjena. Nakon dva mjeseca otpuštena je iz bolnice na stacionarnu rehabilitaciju uz vrlo spori oporavak i dominantni mutizam. Postupno se bilježilo blago poboljšanje neurološkog statusa (GCS 9). Pet mjeseci od početka bolesti, uz kućnu fizikalnu terapiju, djevojčica je znatno napredovala, prohodala i progovorila (GCS 14). U potpunosti se oporavila.

Zaključak: Prikazani slučaj fulminantnog cerebelitisa kao rijetke komplikacije uobičajene infekcije, naglašava važnost ranog prepoznavanja bolesti, ponavljanih neuroradioloških pretraga te pravodobne i intenzivne terapije. Unatoč teškoj početnoj kliničkoj slici i brojnim komplikacijama, uz adekvatno liječenje i rehabilitaciju moguć je potpuni oporavak.

Ključne riječi: ATAKSIJA; POSPANOST; GLASGOWSKA SKALA KOME; HIDROCEFALUS; ENCEFALITIS; EPILEPTIČKI NAPADAJI

¹ Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb

² Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

³ Poliklinika za dječje bolesti Helena, Ulica kneza Branimira 71, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb,

Klaićeva 16, 10000 Zagreb

E-mail: vlasta.duranovic2@gmail.com

Laringofaringealni refluks u djece: rijetko prepoznat uzrok respiratornih simptoma

Antonio Rajić¹, Luka Vulić¹, Ivan Pavić²

Uvod: Laringofaringealni refluks (LPR) predstavlja ekstraesofagealnu manifestaciju gastroesofagealne refluksne bolesti (GERB) te je povezan s brojnim respiratornim simptomima, osobito u dječjoj dobi. Dijagnoza je često otežana zbog nespecifične kliničke slike i česte odsutnosti tipičnih ezofagealnih simptoma, a temelji se na anamnezi, kliničkom i fiberendoskopskom ORL pregledu te potvrđuje 24-satnom višekanalnom intraluminalnom impedancijom s pH-metrijom (24h MII-pH). Primjena 24h MII-pH omogućuje detekciju kiselih, slabokiselih i slaboalkalnih refluksnih epizoda te njihovu vremensku povezanost sa simptomima. Liječenje započinje higijensko-dijetnim mjerama, a po potrebi se uvodi medikamentozna terapija inhibitorima protonske pumpe, dok je kirurško liječenje rezervirano za teške i terapijski rezistentne slučajeve.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj dječaka dobi od 4,5. godine s kompleksnom respiratornom simptomatologijom kod kojeg je detaljnom dijagnostičkom obradom, uključujući fiberendoskopski ORL pregled i 24h MII-pH, postavljena dijagnoza LPR-a kao uzroka njegovih tegoba. Nakon provedene terapije došlo je do značajnog kliničkog i endoskopskog poboljšanja.

Zaključak: S obzirom na to da ekstraesofagealne manifestacije GER-a često nisu praćene tipičnim ezofagealnim simptomima i mogu biti uzrokovane različitim vrstama refluksa, 24h MII-pH predstavlja ključnu dijagnostičku metodu u evaluaciji djece sa sumnjom na LPR. Pravodobno prepoznavanje i adekvatno liječenje LPR-a može značajno utjecati na poboljšanje kliničkog ishoda i promjenu terapijskog pristupa kod brojnih respiratornih i ORL bolesti u dječjoj dobi.

Ključne riječi: LARINGOFARINGEALNI REFLUKS; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE; OTORINOLARINGOLOŠKE BOLESTI

¹ Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2a, 21000 Split

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Ivan Pavić, dr. med.
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
E-mail: ipavic01@gmail.com

Upala pluća koja ne prolazi: prikaz dva izazovna klinička slučaja

Borna Vulić¹, Vedran Šurija¹, Ivan Pavić²

Uvod: Perzistentni plućni infiltrati u djece, unatoč adekvatno provedenoj antibiotskoj terapiji, predstavljaju dijagnostički izazov te zahtijevaju proširenu dijagnostičku obradu. Iako se najčešće radi o infektivnoj etiologiji, potrebno je razmotriti i druge uzroke poput kongenitalnih malformacija ili tumorskih procesa.

Cilj: Ukazati na važnost daljnje dijagnostičke obrade djece s perzistentnim infiltrativnim zasjenjenjima na radiološkim slikama pluća inicijalno liječenim kao pneumonija te naglasiti značaj pravovremene diferencijalne dijagnoze.

Prikaz slučajeva: Prikazana su dva pedijatrijska bolesnika s perzistentnim plućnim infiltratima.

Prvi slučaj odnosi se na sedmogodišnju djevojčicu uredne osobne i obiteljske anamneze koja je hospitalizirana zbog kašlja i febriliteta uz umjereno povišene upalne parametre. Radiološki je postavljena sumnja na desnostranu lobarnu pneumoniju, no unatoč parenteralnoj dvojnjoj antibiotskoj terapiji infiltrat je perzistirao. Daljnjom obradom (CT i MR toraksa) utvrđena je tumorska tvorba, koja je u cijelosti kirurški odstranjena. Patohistološki nalaz potvrdio je ganglioneurom.

Drugi slučaj prikazuje desetogodišnjeg dječaka s anamnezom atrezije jednjaka s traheozofagealnom fistulom, operativno liječenog u novorođenačkoj dobi. Od šeste godine života učestalo je liječen zbog desnostrane bronhopneumonije s nepotpunom radiološkom regresijom. CT toraksa otkrio je kongenitalnu malformaciju pluća, koja je kirurški odstranjena, a patohistološki potvrđena kao cistična adenomatoidna malformacija pluća.

Zaključak: U djece s perzistentnim plućnim infiltratima nakon adekvatnog antibiotskog liječenja nužno je pravovremeno provesti proširenu dijagnostičku obradu. Rano prepoznavanje neinfektivnih uzroka omogućuje pravodobno liječenje i sprječavanje mogućih komplikacija.

Ključne riječi: UPALA PLUĆA; GANGLIONEUROM; ATREZIJA JEDNJAKA;
TRAHEOEZOFAGEALNA FISTULA

¹ Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2a, 21000 Split

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. **Ivan Pavić**, dr. med.
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb
E-mail: ipavic01@gmail.com