LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
http://hrcak.srce.hr/209136



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

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Lektor za hrvatski jezik
Branko Erdeljac

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Naslovnica
KONTRAST

Tehnički urednik
Josip Vlahović

Slog
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

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

Web stranica
Alen Babacanli

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Mladen Križ** (Rijeka) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Petar Reić** (Split) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich) – **Ljiljana Zergollern-Čupak** (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR

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

Naklada
7850 primjeraka

Zagreb 2019.

Opis

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

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

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
http://hrcak.srce.hr/209136



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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Branko Erdeljac
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD

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

Edition
7850 copies

Zagreb 2019

Description

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

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

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for Liječnički vjesnik is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal Liječnički vjesnik for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

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

SADRŽAJ / CONTENT

IZVORNI RADOVI / *ORIGINAL ARTICLES*

Nastasia Čekada, Mario Šestan, Martina Held, Marijan Frković, Saša Sršen, Kristina Vrljičak, Jasna Slaviček, Luka Stričević, Vitomir Metličić, Mateja Batnožić Varga, Marijana Ćorić, Merica Glavina Durdov, Danica Galešić Ljubanović, Marijan Saraga, Danko Milošević, Ivan Malčić, Marija Jelušić

Henoch-Schönleinov purpurni nefritis u djece: iskustva dvaju tercijarnih centara za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske u razdoblju od 2006. do 2017. godine

Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: experience of the two tertiary care centers for pediatric and adolescent rheumatology of the Republic of Croatia from 2006 to 2017 115

Antonela Samardžić, Zinaida Perić, Ranka Serventi-Seiwerth, Lana Desnica, Radovan Vrhovac, Nadira Duraković

Dugoročni učinci transplantacije alogenih krvotvornih matičnih stanica kod preživjelih bolesnika u Kliničkome bolničkom centru Zagreb

Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation among survivors at University Hospital Centre Zagreb 124

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATIONS*

Danko Mikulić, Tomislav Bubalo, Darko Kučan, Tajana Filipec-Kanižaj, Anna Mrzljak, Ante Čizmić, Lucija Čizmić, Anita Škrtić, Vinko Vidjak, Stipislav Jadrijević, Branislav Kocman

Abernethyjeva malformacija kao rijetka indikacija za transplantaciju jetre – prikaz bolesnice

Abernethy malformation as a rare indication for liver transplantation: Case report 134

Vedran Velagić, Davor Puljević, Borka Pezo-Nikolić, Mislav Puljević, Davor Miličić

Prvi slučaj perkutane epikardijalne ablacije ventrikularne tahikardije u bolesnika s neishemijskom bolesti srca u našoj zemlji

The first case of epicardial ablation of ventricular tachycardia in a patient with non-ischemic cardiomyopathy in our country 138

Rok Kralj, Zoran Barčot, Zoran Bahtijarević, Mario Kurtanjek, Božidar Župančić

Terapija površinskim negativnim tlakom i DRT-om INTEGRA® za avulzijske ozljede donjih ekstremiteta – prikaz dvoje bolesnika i pregled literature

Negative pressure wound therapy and INTEGRA® DRT for avulsion injuries of the lower extremities – presentation of two cases and literature review 146

PREGLEDI / *REVIEWS*

Matej Katavić, Andrea Dasović Buljević

Klinička slika kasne novorođenačke sepse – i dalje ozbiljan diferencijalnodijagnostički problem

Clinical manifestation of late neonatal sepsis – continuous differential diagnostic dilemma 150

Ivan Malčić, Mate Ježina, Darko Anić, Dorotea Bartoniček, Dražen Belina, Maja Hrabak-Paar

Prirođena manjkavost pulmonalne valvule i disfunkcija atipičnog arterijskog duktusa – izvor širokog spektra kardiovaskularnih anomalija

Congenital absence of the pulmonary valve and dysfunction of fetal duct – source of wide spectrum of cardiovascular pathology 162

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Davor Majić 175

PRIKAZ KNJIGE / *BOOK REVIEW* 176

VIJESTI / *NEWS* 133, 149, 161, 174

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa Liječnički vjesnik smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr
1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosa autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).
Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.
Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.
Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):
1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).
Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.
Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredнички odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlasite procjene problema, materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.

2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure…) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images…) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author. Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Liječ Vjesn 2019;141:115–123
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-16

Izvorni rad | Original article

Henoch-Schönleinov purpurni nefritis u djece: iskustva dvaju tercijarnih centara za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske u razdoblju od 2006. do 2017. godine

Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: experience of the two tertiary care centers for pediatric and adolescent rheumatology of the Republic of Croatia from 2006 to 2017

Nastasia Čekada[1], Mario Šestan[1], Martina Held[1], Marijan Frković[1], Saša Sršen[3], Kristina Vrljičak[1], Jasna Slaviček[1], Luka Stričević[3], Vitomir Metličić[3], Mateja Batnožić Varga[1], Marijana Ćorić[2], Merica Glavina Durdov[4], Danica Galešić Ljubanović[5], Marijan Saraga[3], Danko Milošević[1], Ivan Malčić[1], Marija Jelušić[1]✉

[1] Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[3] Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split
[4] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split
[5] Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

Deskriptori
HENOCH-SCHÖNLEINOVA PURPURA – epidemiologija, farmakoterapija, komplikacije; NEFRITIS – etiologija, farmakoterapija, klasifikacija, patologija; HEMATURIJA – etiologija; PROTEINURIJA – etiologija; BUBREG – patologija; BIOPSIJA; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska primjena; INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA – terapijska primjena; IMUNOSUPRESIVI – terapijska primjena; ISHOD LIJEČENJA, RETROSPEKTIVE STUDIJE; HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Valjalo je utvrditi vrste bubrežnih komplikacija, indikacije za biopsiju, načine liječenja te moguće ishode u bolesnika s Henoch-Schönleinovim purpurnim nefritisom (HSPN). *Ispitanici i metode:* Retrospektivna analiza podataka bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpurom (HSP) liječenih u Klinikama za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Kliničkoga bolničkog centra Split, u razdoblju od 2006. do 2017. godine, u kojih se razvila bubrežna bolest prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a. *Rezultati:* Od 378 bolesnika s HSP-om u 81 (21,4%) razvila se bubrežna bolest, u 43 dječaka (53,1%) i 38 djevojčica (46,9%), s medijanom dobi 8,4 godine (2,5 – 16,8). Uočen je statistički značajan porast broja bolesnika s HSP-om tijekom jeseni i zime. Dob bolesnika pri dijagnozi pokazala se kao mogući prognostički čimbenik bubrežne bolesti. S povišenjem dobi bolesnika veći su izgledi za razvoj bubrežne bolesti, pri čemu se u dobi od 1 do 17 godina sa svakom godinom vjerojatnost razvoja nefritisa povećava u prosjeku oko 2,25%. Jednak broj bolesnika imao je istodobno hematuriju i proteinuriju (44,45%) te izoliranu hematuriju (44,45%), a njih samo 11,1% izoliranu proteinuriju. Biopsija bubrega obavljena je u 37 bolesnika (45,7%), a najviše bioptiranih bolesnika bilo je iz skupine s istodobnom hematurijom i proteinurijom (70,3%). Djeca s izoliranom hematurijom odnosno s izoliranom proteinurijom najčešće su liječena glukokortikoidima, dok su djeca s istodobnom hematurijom i proteinurijom najčešće liječena glukokortikoidima i inhibitorima enzima koji konvertira angiotenzin. Imunosupresivnim lijekovima liječeno je ukupno 16% bolesnika, među kojima je najviše onih iz skupine s istodobnom hematurijom i proteinurijom (69,2%). Samo se u jednog bolesnika (1,2%) razvilo bubrežno zatajenje uz potrebu za primjenom dijalize, dok je ishod ostalih ocijenjen kao dobar. *Zaključak:* Najvažniji čimbenik konačnog ishoda bolesnika s HSP-om jesu bubrežne komplikacije. Da bi se ovi bolesnici mogli optimalno liječiti, potrebno je donijeti konsenzus o indikacijama za biopsiju bubrega u HSPN-u te validirati postojeće patohistološke klasifikacije radi utvrđivanja koja od njih najbolje korelira s nepovoljnim ishodom bolesti.

Descriptors
PURPURA, SCHÖNLEIN-HENOCH – complications, drug therapy, epidemiology; NEPHRITIS – classification, drug therapy, etiology, pathology; HEMATURIA – etiology; PROTEINURIA – etiology; KIDNEY – patolhology; BIOPSY; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS – therapeutic use; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – therapeutic use; TREATMENT OUTCOME; RETROSPECTIVE STUDIES; CROATIA

SUMMARY. *Aim:* To determine types of renal complications, indications for biopsy, treatment methods and possible outcomes in patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Patients and methods:* Retrospective analysis of medical data of HSP patients treated at the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Zagreb, and the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Split, during the period from 2006 to 2017, who developed kidney disease according to EULAR/PRINTO/PRES criteria. *Results:* Out of 378 patients diagnosed with HSP, 81 (21.4%) developed kidney disease, out of whom 43 boys (53.1%) and 38 girls (46.9%), with the median age 8.4 years (2.5–16.8).. A statistically significant increase of patients with HSP was during autumn and winter. There is a greater chance of nephritis with the increase of patients age at diagnosis. For every year (from 1

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. M. Jelušić, https://orcid.org/0000-0002-1728-4260, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: marija.jelusic@mef.hr

Primljeno 7. kolovoza 2018., prihvaćeno 2. travnja 2019.

to 17 years) the chances increase by around 2.25%. Equal number of patients, 44.45%, had both hematuria and proteinuria or isolated hematuria, and only 11.1% isolated proteinuria. Renal biopsy was performed in 37 patients (45.7%), and most biopted patients were from concurrent hematuria and proteinuria group (70.3%). Children with isolated hematuria or with isolated proteinuria were most often treated with corticosteroids while children with hematuria and proteinuria were most often treated with corticosteroids and angiotensin--converting enzyme inhibitors. Immunosuppressives were used in 16% of the patients, including most of those in the group with concurrent hematuria and proteinuria (69.2%). Only one patient (1.2%) developed renal insufficiency with the need for dialysis, while the outcome of the others was evaluated as good. *Conclusion:* Renal complications are the most important factor in the outcome of patients with HSP. For the optimal treatment of these patients it is necessary to bring consensus about the indications for kidney biopsy in HSP, and also to validate the existing pathohistological classification to affirm which one best correlates with the adverse outcome of the disease.

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) ili IgA-vaskulitis jest sistemski vaskulitis posredovan IgA-om od kojeg predominantno obolijevaju djeca, a može se pojaviti i u osoba odrasle dobi. Prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a, HSP pripada grupi negranulomatoznih upala malih krvnih žila (arteriola, kapilara i venula), dok je histopatološki definiran kao leukocitoklastični vaskulitis obilježen neutrofilnom infiltracijom stijenka malih krvnih žila, koji katkad može uzrokovati i nekrozu.[1,2] Bolest obilježava tetrada: palpabilna, netrombocitopenična purpura koja je obvezatni kriterij za postavljanje dijagnoze; zatim artritis ili artralgije; abdominalna bol i bubrežna bolest. HSP najčešće je benigna i samoizlječiva dječja bolest, dok su komplikacije s mogućim smrtnim ishodom najčešće posljedice renalnog oštećenja. Simptomi bubrežne bolesti mogu se pojaviti od trećeg dana izbijanja purpure sve do nekoliko godina nakon početka bolesti.[3] Tijekom prvih triju mjeseci bolesti otkrije se najveći broj bolesnika s patološkim promjenama bubrega. Prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a za HSP, bubrežna bolest obilježena je proteinurijom, hematurijom ili histopatološki kao nefritis s predominantno IgA-depozitima u glomerularnom mezangiju.[2] Hematurija ili eritrociturija najčešći je oblik zahvaćanja bubrega u djece s HSP-om. Nalaz više od 5 eritrocita u urinu na velikome vidnom polju ili eritrocitnih cilindara u sedimentu urina ili ≥ 2+ u kvalitativnom pregledu urina testnom vrpcom uz purpuru kao obvezatni kriterij omogućava jednostavno dijagnosticiranje HSP-a. HSP-ov nefritis (HSPN) jest patohistološka dijagnoza koja se temelji na nalazu biopsije bubrega. Uzorak bioptiranog bubrega analizira se s pomoću svjetlosnog, imunofluorescentnog i elektronskog mikroskopa. Dijagnoza HSPN-a temelji se na nalazu proliferacije stanica u glomerularnom mezangiju, prevladavajućih zrnatih depozita IgA i C3-komponenata komplementa vidljivih s pomoću svjetlosne mikroskopije, uz odsutnost komponenata klasičnog puta aktivacije komplementa (C1q i C4). Elektronskom mikroskopijom uočeni mezangijski osmotički depoziti u glomerularnoj bazalnoj membrani dodatno potvrđuju ovu dijagnozu.[1]

U patohistološkoj dijagnostici bolesnika s HSPN-om rabi se nekoliko klasifikacija: ISKDC-ova (engl. *International Study of Kidney Disease in Children*), Haasova i Oksfordska klasifikacija.[4–6] Najčešće je upotrebljavana ISKDC-ova klasifikacija, koja se uglavnom temelji na prisutnosti i broju polumjeseca u histološkim nalazima.[4] Haasova i Oksfordska klasifikacija validirane su samo u IgA-nefropatiji. Najnovija klasifikacija iz 2017. godine, modificirana semikvantitativna klasifikacija (engl. *Modified Semiquantitative Classification* – SQC) koja evaluira 14 varijabla i procjenjuje ne samo aktivnu već i kroničnu komponentu bolesti, tek se treba validirati jer je provedena na uzorcima od samo 53 bolesnika.[7]

Cilj je ovog istraživanja proučavanje vrsta bubrežnih komplikacija, indikacija za biopsiju, načina liječenja te mogućih ishoda u bolesnika s HSPN-om.

Ispitanici i metode

U ovo retrospektivno istraživanje uključena su sva djeca u dobi od 1 do 18 godina kojima je dijagnosticiran HSP u Klinikama za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Kliničkoga bolničkog centra Split, u razdoblju od 2006. do 2017. godine, a u koje se tijekom tog razdoblja razvila bubrežna bolest prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a.[2] Epidemiološki i klinički podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Demografski podaci uključivali su spol, datum rođenja i dob pri početku razvoja HSP-a. Mikroskopska hematurija obilježena je s > 5 eritrocita na velikome vidnom polju ili eritrocitnih cilindara u urinarnom sedimentu ili ≥ 2+ na testnoj vrpci za ispitivanje urina. Makroskopska hematurija definirana je kao hematurija vidljiva golim okom s > 1000 eritrocita na vidnom polju. Proteinurija koja označava bubrežnu bolest definirana je s > 2+ na testnoj vrpci ili s koncentracijom proteina > 0,3 g/24 h. Biopsija bubrega učinjena je na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza, a bioptat je analizirao iskusni nefropatolog s pomoću svjetlosne, imunofluorescentne i elektronske mikroskopije.

HSPN je klasificiran prema nekoj od ovih klasifikacija:

Tablica 1. Ishod djece s Henoch-Schönleinovim purpurnim nefritisom
Table 1. Outcome of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis

Skupina /Group	Opis/Description	Ocjena ishoda /Evaluation of outcome	Broj bolesnika i postotak /Number of patients and percentage
A	Uredan status, uredni nalazi urina ili mikrohematurija i uredna bubrežna funkcija/Normal on physical examination, with normal urine or microhematuria and normal renal function	Dobar /Favourable	65 (80,3%)
B	Uredan status, proteinurija < 1 g/dan ili < 40 mg/h/m^2, albumin/kreatininski omjer < 200 mg/mmol/Normal on physical examination, with proteinuria <1 g per day or <40 mg/h per m^2, albumin/creatinine ratio <200 mg/mmol	Dobar /Favourable	15 (18,5%)
C	Proteinurija > 1 g/dan ili > 40 mg/h/m^2, albumin/kreatininski omjer ≥ 200 mg/mmol i/ili hipertenzija, glomerularna filtracija >60 mL/min/1,73 m^2 /Proteinuria >1 g per day or >40 mg/h/m^2 and/or hypertension, glomerular filtration rate >60 mL/min/1.73 m^2	Loš /Unfavourable	0 (0%)
D	Renalna insuficijencija (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 60 mL/min/1,73 m^2) i/ili završni stadij bubrežne bolesti (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 15 mL/min/1,73 m^2) ili smrt/Renal insuficiency (estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m^2 or end stage renal disease (estimated glomerular filtration rate <15 ml/min/1.73 m^2) or death	Loš /Unfavourable	1 (1,2%)

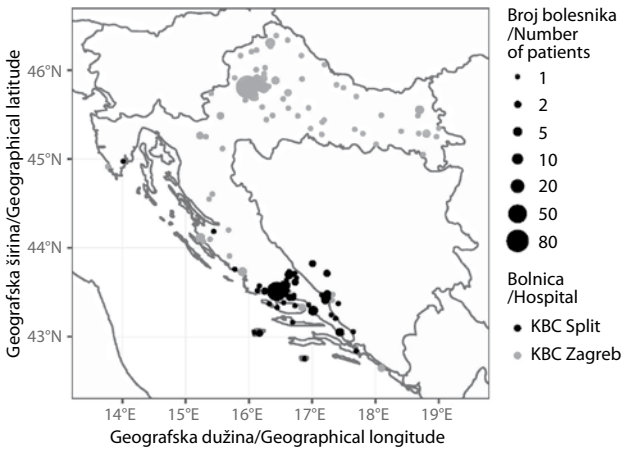
- Haasova klasifikacija dijeli HSPN na temelju histoloških promjena u pet skupina: I. stupanj – nema/minimalna hipercelularnost mezangija; II. stupanj – < 50% glomerula pokazuje hipercelularnost mezangija i sklerozu; III. stupanj – fokalni proliferativni glomerulonefritis; IV. stupanj – difuzni proliferativni glomerulonefritis zahvaća do 45% glomerula; V. stupanj – > 45% globalno sklerotičnih glomerula i > 40% atrofičnih kortikalnih tubula.[5]
- Prema Oksfordskoj klasifikaciji, pojedinačno se ocjenjuju ova morfološka obilježja: hipercelularnost mezangija (M_0: ≤ 50% svih glomerula; M_1: > 50% svih glomerula), endokapilarna proliferacija (E_0: ne; E_1: da), segmentalna glomeruloskleroza (S_0: ne; S_1: da) i tubularna atrofija/intersticijska fibroza (T_0: ≤ 25%; T_1: 26 – 50%; T_2: > 50%).[6]
- ISKDC-ova klasifikacija, pak, dijeli HSPN u šest stupnjeva: I. stupanj – minimalne glomerularne promjene; II. stupanj – mezangijska proliferacija; III. stupanj – mezangijska proliferacija ili skleroza s manje od 50% polumjeseca; IV. stupanj – mezangijska proliferacija ili skleroza s 50 do 75% polumjeseca; V. stupanj – mezangijska proliferacija ili skleroza s više od 75% polumjeseca; VI. stupanj – membranoproliferativni glomerulonefritis.[4]

Prema ishodu bolesti, ispitanici su podijeljeni u četiri skupine (A, B, C i D) formirane na temelju modificirane Counahanove klasifikacije.[8] Ishod bolesnika svrstanih u skupine A i B ocijenjen je kao dobar, a ishod bolesnika u skupinama C i D kao loš (tablica 1.).

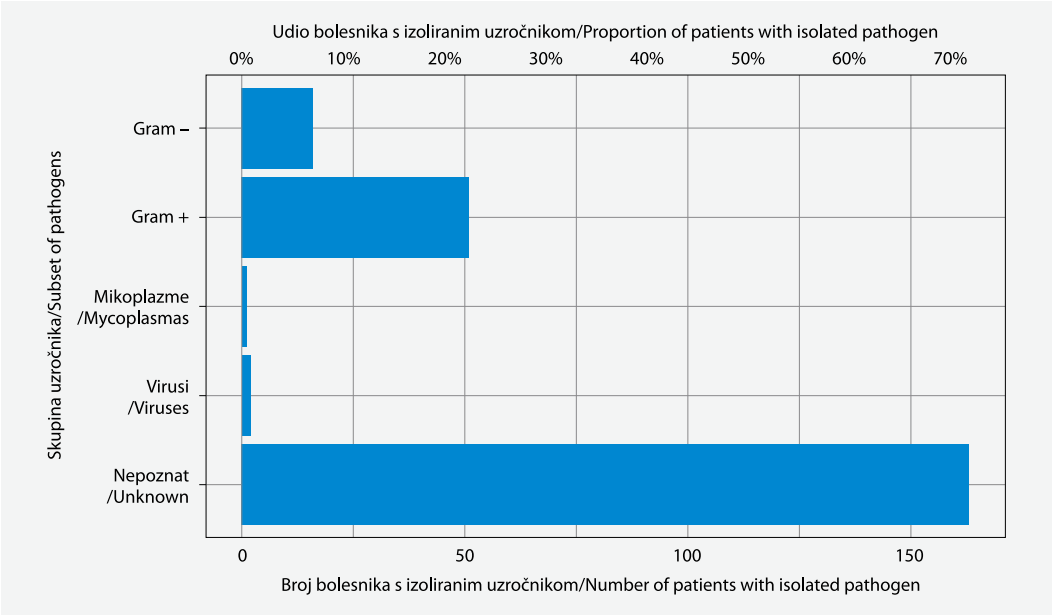
Sva statistika napravljena je primjenom statističkog programa R. Primjenom Poissonove regresije modeliran je broj dijagnosticiranih bolesnika ovisno o godišnjim dobima pri čemu se standardiziralo na KBC. Očekivani broj dijagnosticiranih bolesnika u godini za svako godišnje doba uspoređen je Z-testom. Utjecaj različitih čimbenika rizika (dob, spol, brzina sedimentacije eritrocita, vrijednost leukocita, generalizirani osip na pojavu nefritisa) određen je logističkom regresijom. Korekcija p-vrijednosti na višestruko testiranje napravljena je Bonferronijevom metodom.

Rezultati

U razdoblju od 2006. do 2017. godine u Kliničkome bolničkom centru Zagreb i Split dijagnosticirano je 378 bolesnika s HSP-om (grafikon 1.), a 81 bolesnik

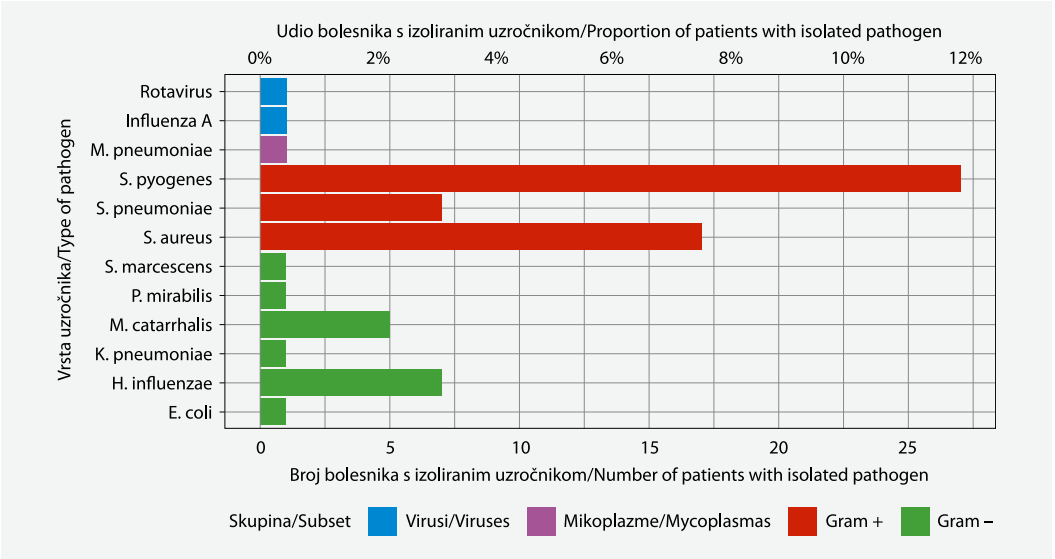


Grafikon 1. Procijenjeno područje upućivanja bolesnika: zemljopisna karta s prikazom mjesta stanovanja bolesnika i podjelom prema centru liječenja
Graph 1. Estimated patient referral area: geographical map with the presentation of locations of patients' residences, divided in regard to the clinic where the treatment took place



Grafikon 2. Prikaz uzročnika prema skupinama ovisno o broju i udjelu bolesnika

Graph 2. Representation of subsets of pathogens in dependence of patient number and share



Grafikon 3. Prikaz vrsta uzročnika ovisno o broju i udjelu bolesnika

Graph 3. Representation of pathogens in dependence of patient number and share

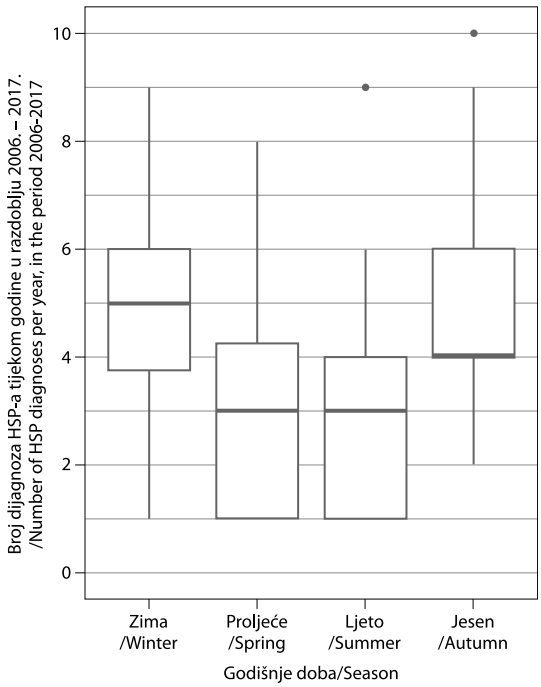
(21,4%) obolio je od bubrežne bolesti koja zadovoljava kriterije EULAR/PRINTO/PRES-a. Među njima bila su 43 dječaka (53,1%) i 38 djevojčica (46,9%). Medijan (raspon) dobi u trenutku dijagnosticiranja HSP-a bio je 8,4 godine (2,5 – 16,8), a od postavljanja dijagnoze HSP-a do pojave HSPN-a 14,5 dana (0 – 300). Infekcija je prethodila razvoju HSP-a u 62,6% ispitanika. Od izoliranih uzročnika najčešći su *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* (grafikoni 2. i 3.).

U proljeće i ljeto zamijećen je manji broj dijagnosticiranih bolesnika u odnosu prema jeseni i zimi. Naime, tijekom proljeća ili ljeta uz 95%-tnu sigurnost očekujemo prosječan broj bolesnika između 2,2 i 4,7, dok ih je ujesen ili zimi između 4,1 i 6,1 (p = 0,002 – 0,04) (grafikon 4.).

Prateći epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s HSP-om, detektirali smo ovisnost oštećenja bubrega o dobi pri postavljanju dijagnoze. Što je dob bolesnika pri dijagnozi HSP-a viša, veći su izgledi za razvoj bubrežne bolesti, pri čemu u dobi od 1 do 17 godina sa svakom godinom prirodni algoritam omjera izgleda za razvoj nefritisa raste otprilike 0,13 (logOR = 0,128; 95%-tni CI = 0,057 – 0,198; p = 0,002). Vjerojatnost

razvoja nefritisa u prosjeku se povećava sa svakom godinom za 2,25 ± 0,02% (grafikon 5.). Pri ispitivanju čimbenika koji znače rizik od pojave nefritisa, spol, brzina sedimentacije eritrocita, razina leukocita te generalizirani osip nisu se pokazali kao važni prognostički čimbenici.

Bolesnici su, s obzirom na vrstu bubrežne komplikacije, podijeljeni u tri grupe: prva grupa imala je izoliranu hematuriju, druga izoliranu proteinuriju, a treća istodobno obje. Od 81 djeteta s bubrežnom bolesti 36-ero djece (44,45%) imalo je istodobno hematuriju i proteinuriju, jednak broj imao je izoliranu hematuriju, a najmanji broj, njih 9 (11,1%), imao je samo proteinuriju.

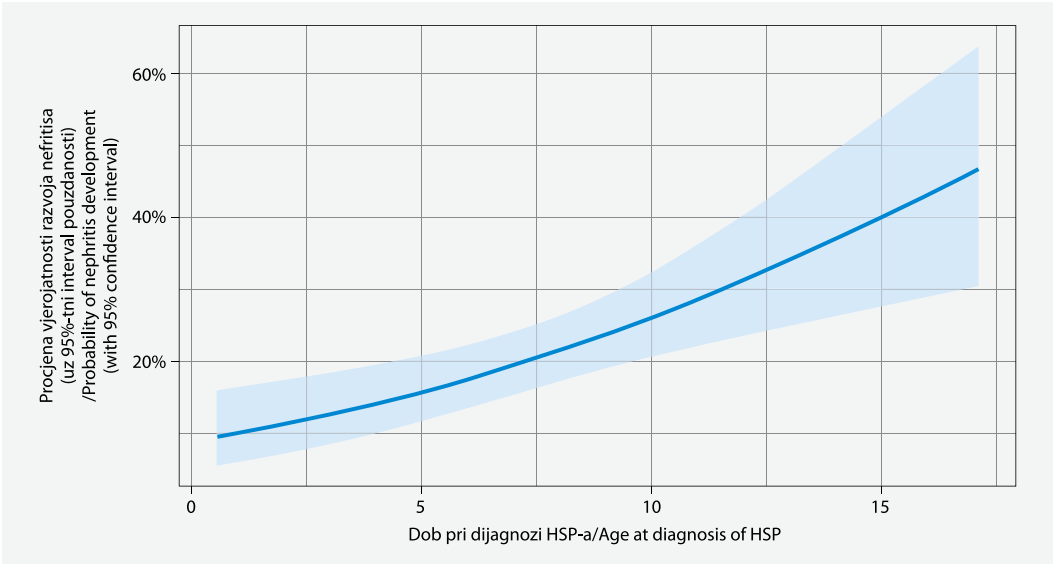


Grafikon 4. Prikaz broja bolesnika u različitim godišnjim dobima tijekom razdoblja 2006. – 2017.
Graph 4. Representation of number of patients during different seasons for period 2006-2017

Biopsija bubrega učinjena je u 37 bolesnika (45,7%) s bubrežnom komplikacijom. Među bioptiranim bolesnicima njih 70,3% imalo je istodobno hematuriju i proteinuriju, 18,9% izoliranu hematuriju, a svega 10,8% imalo je izoliranu proteinuriju.

Bioptati bubrega analizirani su u 26-ero djece prema Haasovoj klasifikaciji, u dvoje prema Oksfordskoj, u dvoje prema ISKDC-ovoj klasifikaciji, dok su u dvoje djece primijenjene istodobno dvije klasifikacije: Oksfordska i ISKDC-ova u jednog djeteta, a Haasova i Oksfordska u drugoga. Za petero bolesnika bio je dostupan samo opisni nalaz, bez klasifikacije. Bolesnik s lošim ishodom (zatajenjem bubrega) imao je nalaz bioptata koji odgovara fokalnomu segmentalnom nefritisu III. stupnja prema ISKDC-ovoj klasifikaciji. U skupini djece koja su imala dobar ishod bolesti, ali s perzistirajućim nalazom proteinurije što nije bila nefrotskog ranga, koja su nakon 11-godišnjeg praćenja primjenom modificirane klasifikacije po uzoru na Counahana[8] svrstana u skupinu B (tablica 1.) i u koje je učinjena biopsija bubrega, najviše je bilo onih s III. stupnjem prema Haasovoj klasifikaciji (tablica 2.). No, i u skupini bolesnika koji su prema ishodu svrstani u skupinu A (tablica 1.) također je najviše onih s obavljenom biopsijom bubrega imalo nefritis III. stupnja prema Haasu (tablica 2.).

Pri liječenju bolesnika s bubrežnim komplikacijama davali smo glukokortikoide u njih 69,1%, a sljedeći

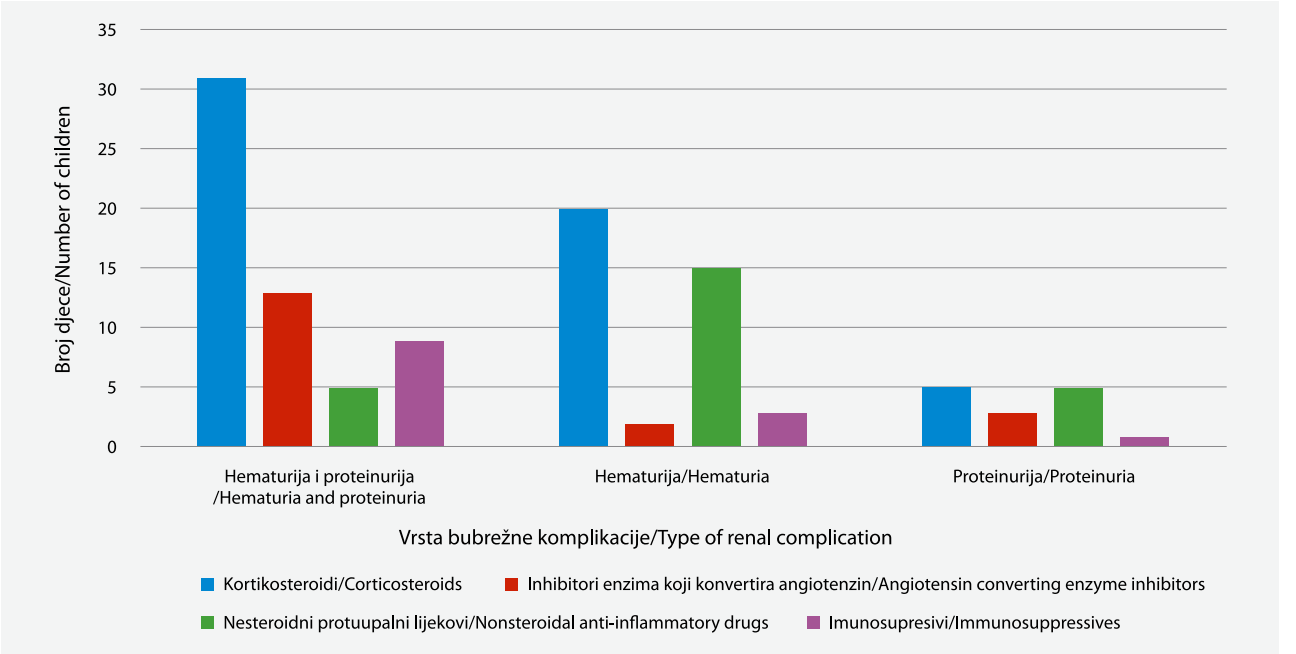


Grafikon 5. Prikaz vjerojatnosti razvoja nefritisa ovisno o dobi
Graph 5. Representation of the probability of nephritis development depending upon age

Tablica 2. Ishod djece s Henoch-Schönleinovim purpurnim nefritisom prema modificiranoj Counahanovoj klasifikaciji, ovisno o histološkoj klasifikaciji

Table 2. Outcome of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis according to the modified classification of Counahan depending on histological classification

Histološka klasifikacija Henoch-Schönleinova purpurnog nefritisa/ Histological classification of Henoch-Schönlein purpura nephritis	Broj bolesnika svrstanih u skupinu A /Number of patients classified in group A	Broj bolesnika svrstanih u skupinu B /Number of patients classified in group B	Broj bolesnika svrstanih u skupinu C /Number of patients classified in group C	Broj bolesnika svrstanih u skupinu D /Number of patients classified in group D
Haasova, I. stupanj/Haas, class I	3	1	0	0
Haasova, II. stupanj/Haas, class II	4	4	0	0
Haasova, III. stupanj/Haas, class III	9	5	0	0
Haasova, IV. stupanj/Haas, class IV	1	0	0	0
Haasova, V. stupanj/Haas, class V	0	0	0	0
ISKDC-ova, I. stupanj/ISKDC, grade I	0	0	0	0
ISKDC-ova, II. stupanj/ISKDC, grade II	1	0	0	0
ISKDC-ova, III. stupanj/ISKDC, grade III	0	0	0	1
ISKDC-ova, IV. stupanj/ISKDC, grade IV	0	0	0	0
ISKDC-ova, V. stupanj/ISKDC, grade V	0	0	0	0
ISKDC-ova, VI. stupanj/ISKDC, grade VI	0	1	0	0
Oksfordska/Oxford score, M_1, S_0, E_0, T_0	2	1	0	0
Oksfordska/Oxford score, M_1, S_1, E_0, T_0	1	0	0	0



Grafikon 6. Lijekovi upotrijebljeni pri liječenju djece s Henoch-Schönleinovom purpurom

Graph 6. Medications used in the treatment of children with Henoch-Schönlein purpura

prema zastupljenosti bili su inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin (ACEI), primijenjeni u 22,2% djece, dok je imunosupresivnim lijekovima (azatioprin, ciklofosfamid, mikofenolat mofetil i ciklosporin) liječeno 16% bolesnika.

Djeca s izoliranom hematurijom i izoliranom proteinurijom najčešće su liječena glukokortikoidima (55,6% bolesnika u obje skupine). U obje su skupine često upotrebljavani i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) (41,7% odnosno 55,6%), dok su u skupini s

istodobnom hematurijom i proteinurijom oni rabljeni tek u pojedinačnim slučajevima, no ne u liječenju nefritisa, nego artralgija i općih simptoma. Trećina bolesnika s izoliranom proteinurijom liječena je ACEI-jem. Glukokortikoidi su također bili dominantna terapija u bolesnika s istodobnom proteinurijom i hematurijom (86,1%). Na drugom je mjestu ACEI (36,1%). Valja napomenuti da su u ovoj grupi bolesnika najčešće rabljeni imunosupresivi. Naime, 25% tih bolesnika liječeno je imunosupresivima i oni čine 69,2% bolesnika koji su liječeni tom vrstom lijekova. Taj je postotak mnogo manji u preostalim dvjema skupinama bolesnika. Tako je u skupini s izoliranom proteinurijom 11,1% bolesnika, a u skupini s izoliranom hematurijom 8,3% bolesnika primilo neki od imunosupresiva (grafikon 6.).

Svim bolesnicima liječenim imunosupresivnim lijekovima prethodno je učinjena biopsija bubrega, izuzevši jednog bolesnika vrlo lošeg općeg stanja u kojeg roditelji nisu dali suglasnost za biopsiju te je započela terapija azatioprinom *ex iuvantibus*.

Primjenom modificirane klasifikacije prema Counahanu,[8] tijekom 11-godišnjeg praćenja 80,3% djece imalo je uredan fizikalni status i nalaz urina ili tek mikrohematuriju, ali s urednom bubrežnom funkcijom, što ih je, sukladno klasifikaciji koju smo rabili, svrstalo u skupinu A i to je procijenjeno kao dobar ishod bolesti (tablica 1.). Ostatak bolesnika (18,5%) imao je proteinuriju manju od 1 g u 24-satnom urinu, što ih je svrstalo u skupinu B. Takav ishod bolesti također smo ocijenili dobrim. Zasad je samo jedan bolesnik (1,2%) u našem istraživanju imao loš ishod bolesti s razvojem bubrežnog zatajenja uz potrebu primjene dijalize (skupina D).

Rasprava

U ovom smo retrospektivnom istraživanju analizirali bubrežne komplikacije u djece s HSP-om koja su liječena u dva velika hrvatska klinička bolnička centra u 11-godišnjem razdoblju. U usporedbi s literaturnim podacima prema kojima učestalost bubrežnih komplikacija u djece s HSP-om varira u rasponu od 20 do 40%, iz našeg je istraživanja razvidno da je i u našim centrima slična situacija.[9,10] Za konačnu prosudbu ipak je potrebno prikupiti podatke o djeci s HSP-om koja su liječena i u našim ostalim većim centrima, kako bi uzorak bio veći, a time i reprezentativniji, što ostaje jedan od budućih izazova.

Prateći epidemiološke značajke HSP-a, uočili smo veći broj oboljelih tijekom jesenskih i zimskih mjeseci. Poznato je da infekcije gornjega respiratornog trakta učestalo prethode pojavi HSP-a. Veća pojavnost HSP-a u hladnijim mjesecima bila bi u skladu s epidemiološkim kretanjem respiratornih infekcija koje učestalo prethode pojavi bolesti. U svojem istraživanju utvrdili smo da su *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus* najčešće izolirani uzročnici, što je u skladu s poznatom literaturom.[1]

Valja istaknuti da je uočena međuovisnost dobi pri postavljanju dijagnoze HSP-a i pojave bubrežne bolesti. U svojem istraživanju utvrdili smo da se vjerojatnost razvoja bubrežne bolesti povećava sa svakom godinom života oko 2,25% (grafikon 5.). Navedena međuovisnost uočena je i u prethodnim istraživanjima gdje se kao razgranična dob između skupina nižeg i višeg rizika navode 4, 6 i 8 godina života.[11,12,13]

HSPN glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece s HSP-om, a time i najvažniji čimbenik u prognozi ovih bolesnika.[14,15,16] S obzirom na to da je biopsija bubrega obvezatna za potvrdu dijagnoze nefritisa, a u konačnoj predikciji ishoda bolesnika s HSPN-om važnu ulogu ima i patohistološka klasifikacija koja se rabi pri interpretaciji nalaza biopsije, potrebno je donijeti konsenzus oko toga kada učiniti biopsiju bubrega i na koji način analizirati dobiveni materijal. Naime, važno je istaknuti da još nije poznato koja od postojećih patohistoloških klasifikacija najbolje korelira s nepovoljnim ishodom bolesti.[14] Oksfordska klasifikacija posljednjih se godina sve učestalije rabi jer se, prema mišljenju dijela autora, pokazala boljom i preciznijom u predviđanju ishoda HSP-ova nefritisa i IgA-nefropatije.[17] Dok se Haasova klasifikacija i njoj slična ISKDC-ova klasifikacija većinom temelje na stanju glomerula, Oksfordska klasifikacija prognostičku značajnost gradi na više varijabla.[17] Čini se da bi najnovija klasifikacija, modificirana semikvantitativna kvalifikacija, mogla biti još senzitivnija u predviđanju ishoda djece s HSPN-om, no potrebno je provesti daljnja istraživanja na većem broju bolesnika.[7] U svojem smo istraživanju utvrdili da je najviše bioptata bubrega analizirano prema Haasovoj klasifikaciji, odnosno gotovo tri četvrtine od ukupnog broja bioptata, dok su se Oksfordska i ISKDC-ova klasifikacija rijetko rabile. Iako je broj bolesnika premalen za donošenje ozbiljnijih zaključaka, nismo opazili da bolesnici s višim stupnjem histološke klasifikacije bioptata bubrega imaju lošiji ishod bolesti. Mogući razlog za takvu pojavu, a što opisuju i drugi autori, jest primjena imunosupresiva koji mogu sniziti rizik od progresije bolesti.[16] Također je važno istaknuti da i drugi čimbenici, osim vrste primijenjene histološke klasifikacije i njezina stupnja, mogu utjecati na konačan ishod bolesti (npr., inicijalni simptomi, razina proteinurije, mogućnost da se pri biopsiji bubrega promaši područje bubrega s fokalnim polumjesecima itd.).[16]

Glede pitanja indikacije za biopsiju bubrega u HSP-u najviše nedvojbenosti ima u skupini bolesnika s izoliranom hematurijom te u onih s izoliranom proteinurijom koja nije nefrotskog ranga.[18] Iako izolirana hematurija bez proteinurije može biti i rani znak glomerulonefritisa, dio nefrologa ne preporučuje biopsiju bubrega jer ona ne mijenja liječenje i ishod u tih bolesnika. Drugi dio, pak, smatra da biopsija bubrega pridonosi

preciznijoj dijagnozi i prognozi.[19] U jednom istraživanju bioptiranih bubrega u bolesnika s izoliranom hematurijom dokazan je HSPN u njih 62%.[19] Prema preporukama naših pedijatrijskih nefrologa, bolesnike s izoliranom hematurijom opravdano je bioptirati. Bioptat treba analizirati svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom.[20] Od 36 bolesnika s izoliranom hematurijom mi smo učinili biopsiju u njih 7 (19,4%) i u svih smo dobili patohistološku potvrdu nefritisa. Izolirana proteinurija nerijetko može perzistirati mjesecima, a među nefrolozima još nije usuglašeno treba li i kada raditi biopsiju bubrega.[21,22] Biopsija bubrega ipak će se redovito učiniti u djece kod koje izolirana proteinurija ne prolazi liječenjem glukokortikoidima.[22,23] U našem istraživanju bioptirano je četvero od ukupno devetero bolesnika (44,4%) s izoliranom proteinurijom te je u svih potvrđen nefritis. Iz istraživanja je razvidno da je najveći dio bioptiranih bolesnika (70,3%) bio upravo iz skupine s istodobnom hematurijom i proteinurijom, što je i očekivano, barem zbog dva razloga. Prvi proizlazi iz činjenice da su upravo u toj skupini najčešće upotrebljavani imunosupresivni lijekovi pri terapiji te je očito da je ta skupina bolesnika imala i težu kliničku sliku u odnosu prema dvjema prethodno navedenim skupinama. Drugi su razlog već spomenute dvojbe oko izvođenja biopsije u bolesnika koji imaju izoliranu hematuriju ili izoliranu proteinuriju u urinu. Tako smo biopsiju učinili u 26 bolesnika s istodobnom hematurijom i proteinurijom od njih 36 (72,2%).

Bolesnici s istodobno prisutnom hematurijom i proteinurijom većinom su liječeni glukokortikoidima. Međutim, u četvrtine bolesnika iz ove skupine takva terapija nije bila dostatna pri zaustavljanju progresije bubrežne bolesti te je bilo potrebno uvesti imunosupresive. Najčešći razlog za primjenu imunosupresiva bili su makrohematurija uz porast koncentracije serumskog kreatinina i 24-satna proteinurija nefrotskog ranga koja se nije uspjela smanjiti primjenom ACEI-ja i glukokortikoida. Slične rezultate o učestalosti primjene pojedinih skupina lijekova u bolesnika s HSP-om i HSPN-om pokazala je i nedavno provedena retrospektivna studija o vaskulitisima u dječjoj dobi u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.[24]

Od ukupno 13 bolesnika koji su liječeni imunosupresivima većina njih bila je klasificirana u III. stupanj prema Haasu. Ovaj stupanj, tj. fokalni proliferativni glomerulonefritis, prema podacima iz literature, ima sveukupni uspjeh izlječenja oko 75% nakon 5 godina, što je približno sukladno podacima o uspjehu liječenja proteinurije nefrotskog ranga.[25] U bolesnika s HSP-om kod kojih je učinjena biopsija bubrega zbog nefrotske proteinurije najčešći je nalaz fokalni proliferativni glomerulonefritis (što bi odgovaralo III. stupnju prema Haasu). Prognoza bolesnika s IV. i V. stupnjem još je lošija, no tih je bolesnika ipak manje nego onih s III. stupnjem. U našem je istraživanju samo jedan bolesnik imao IV. stupanj nefritisa, no na kraju dobar ishod bolesti. Upravo su zato bolesnici s fokalnim proliferativnim HSPN-om terapijski izazov jer većina bolesnika s HSP-om koja ima proteinuriju nefrotskog ranga nakon biopsije bubrega ima potvrđenu upravo tu patohistološku dijagnozu, a njihova prognoza nije tako dobra kao u bolesnika koji su klasificirani u I. i II. stupanj niti tako loša kao u bolesnika s IV. i V. stupnjem.[25] Potrebne su, zbog toga, smjernice za liječenje tih bolesnika.

Djeca s izoliranom hematurijom i izoliranom proteinurijom većinom su liječena glukokortikoidima. Znatan dio tih bolesnika primao je i NSAID-e, a razlog takvomu protuupalnom liječenju nije djelovanje na nefritis, već činjenica da ti bolesnici inače imaju češće i jače izražene artralgije i opće upalne simptome na koje ti lijekovi dobro djeluju u usporedbi sa skupinom koja ima istodobnu hematuriju i proteinuriju.[26] U bolesnika s mikrohematurijom odnosno izoliranom proteinurijom koja nije nefrotskog ranga obično se ne nalazi teška bubrežna bolest pa glukokortikoidi mogu pokazati dobar učinak. Naime, istraživanja su pokazala da glukokortikoidi ne mogu prevenirati pojavu nefritisa.[27]

U bolesnika s HSPN-om ACEI se daje ponajprije onima s blažom proteinurijom (koja nije nefrotskog ranga) radi njezine redukcije, što ti lijekovi ostvaruju djelovanjem na intraglomerularnu dinamiku.[28] I naše je istraživanje pokazalo da je ta skupina lijekova bila druga prema zastupljenosti u skupini bolesnika s istodobnom hematurijom i proteinurijom odnosno u skupini s izoliranom proteinurijom.

Skrećemo pozornost na to da je potrebno pomnjivo procijeniti koje od bolesnika s istodobnom hematurijom i proteinurijom treba liječiti imunosupresivnim lijekovima. Ovu vrstu terapije ne treba odmah uvoditi kao glavnu metodu liječenja bubrežnih komplikacija, već uvijek treba procijeniti cjelokupnu kliničku sliku zajedno s laboratorijskim nalazima bolesnika s HSP-om. U našem istraživanju, primjerice, u skupini bolesnika s istodobnom proteinurijom i hematurijom, koji su također imali zahvaćene bubrege, u njih tri četvrtine proteinurija i hematurija uspješno su reducirane primjenom glukokortikoida u kombinaciji s ACEI-jem. S imunosupresivnom terapijom ne treba čekati u bolesnika s teškom bubrežnom komplikacijom i preostalim lošim kliničkim znakovima HSP-a, što preporučuju i brojni autori.[29]

Razvidno je da je pri provođenju istraživanja ograničavajući čimbenik bio i retrospektivni tip istraživanja. S obzirom na to da su ispitanici prikupljeni tijekom duljeg razdoblja, uočava se i varijacija u izboru liječenja ili pri donošenju odluke o provođenju biop-

sije, zbog varijacija u smjernicama svjetske literature, što se uzelo u obzir tijekom donošenja zaključaka.

Zaključak

Iako je HSP u najvećeg broja bolesnika blaga i samoizlječiva bolest, u njih 20 do 40% mogu se razviti bubrežne komplikacije koje su glavni uzrok morbiditeta u tih bolesnika i najvažniji čimbenik za konačan ishod bolesti. Ovo istraživanje pokazalo je sličnu učestalost HSPN-a u usporedbi s drugim literaturnim podacima. Pri liječenju HSPN-a primjenjuje se niz lijekova, od ACEI-ja preko glukokortikoida sve do imunosupresivnih lijekova. Još nema usuglašenih i jednoznačnih stajališta u liječenju HSPN-a te se ono provodi na osnovi kliničke slike, laboratorijskih nalaza i prethodnog odgovora na terapiju, pri čemu treba uzeti u obzir i sve osobitosti svakoga pojedinog bolesnika. Budući da je biopsija bubrega iznimno važna za potvrdu dijagnoze nefritisa te da je za konačan ishod bolesnika s HSPN-om bitna patohistološka klasifikacija bubrežnih promjena, nužno je konstruirati smjernice s indikacijama za biopsiju bubrega te validirati postojeće patohistološke klasifikacije i utvrditi koja od njih najbolje korelira s ishodom bolesti.

LITERATURA

1. *Trnka P.* Henoch-Schönlein purpura in children. J Paediatr Child Health 2013;49:995–1003.
2. *Ozen S, Pistorio A, Iusan SM i sur.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798–806.
3. *Zaffanello M.* Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Childhood. U: Prabhakar S (ur.). An Update on Glomerulopathies. Rijeka: IntechOpen; 2011, str. 210–30.
4. *Haas M.* IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. U: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (ur.). Pathology of the Kidney. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 423–86.
5. *Haas M.* Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. Am J Kidney Dis 1997; 29:829–42.
6. *Cattran DC, Coppo R, Cook HT i sur.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009;76:534–45.
7. *Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho EM i sur.* The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol 2017;32:1201–9.
8. *Counahan R, Winterborn MH, White RH i sur.* Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. BMJ 1977;2:11–4.
9. *Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA.* Vasculitis in children. Nephrol Dial Transplant 2015;30:94–103.
10. *Čulić S, Čukušić Ž, Saraga M i sur.* Schönlein-Henoch Syndrome in children and adolescents: epidemiologic data and coagulation disturbances. Med Jad 2012;42:59–64.
11. *Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F i sur.* A retrospective analysis of children with Henoch-Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. Clin Exp Nephrol 2019. doi: 10.1007/s10157-019-01726-5. (u tisku.)
12. *Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y.* Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. Eur J Pediatr 2002;16:196–201.
13. *Wang K, Sun X, Cao Y i sur.* Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: A retrospective study. Medicine (Baltimore) 2018;97:e12520.
14. *Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S.* Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? Pediatr Rheumatol Online J 2019;17 (1):10.
15. *Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C.* Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. Lancet 1992;339:280–2.
16. *Davin JC, Coppo R.* Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nat Rev Nephrol 2014;10:563–73.
17. *Roberts IS, Cook HT, Troyanov S i sur.* The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009;76:546–56.
18. *Bazina M, Glavina-Durdov M, Šćukanec-Špoljar M i sur.* Epidemiology of renal disease in children in the region of Southern Croatia: A 10-year review of regional renal biopsy databases. Med Sci Monit 2007;13:CR172–6.
19. *Hoshino Y, Kaga T, Abe Y.* Renal biopsy findings and clinical indicators of patients with hematuria without overt proteinuria. Clin Exp Nephrol 2015;19:918–24.
20. *Batinić D, Šćukanec-Špoljar M, Milošević D, Nižić L, Vrljičak K, Matković M.* Renal biopsy in children with isolated microhematuria. Acta Med Croat 2002;56:163–6.
21. *Zhihong L, Junfeng S, Aimin L, Jianhua M, Yonghui X.* Does criterion of renal biopsy in asymptomatic isolated proteinuria children has already been identified? Int J Clin Exp Pathol 2017;10:1977–83.
22. *Hama T, Nakanishi K, Shima Y i sur.* Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. Nephrol Dial Transplant 2012;27:3186–90.
23. *Narchi H.* Assessment and management of non-nephrotic range proteinuria in children. Sri Lanka J Child Health 2008; 37:85–92.
24. *Jelušić M, Kostić L, Frković M, Davidović M, Malčić I.* Vaskulitis u dječjoj dobi: retrospektivna studija u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Reumatizam 2015;62:6–10.
25. *Xia Y, Mao J, Chen Y i sur.* Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis grade IIIa or IIIb. Pediatr Nephro 2011;26:1083–8.
26. *Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M.* A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. BMC Med 2004;2:7.
27. *Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M.* Therapy for children with Henoch-Schonlein Purpura nephritis: a systematic review. Sci World J 2007;7:20–30.
28. *Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC.* Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD005128.
29. *Altugan FS, Ozen S, Aktay-Ayaz N i sur.* Treatment of severe Henoch-Schönlein nephritis: justifying more immunosuppression. Turk J Pediatr 2009;51:551–5.

Liječ Vjesn 2019;141:124–133
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-17

Izvorni rad | Original article

Dugoročni učinci transplantacije alogenih krvotvornih matičnih stanica kod preživjelih bolesnika u Kliničkome bolničkom centru Zagreb

Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation among survivors at University Hospital Centre Zagreb

Antonela Samardžić[1]✉, Zinaida Perić[1,2], Ranka Serventi-Seiwerth[1], Lana Desnica[1], Radovan Vrhovac[1,2], Nadira Duraković[1,2]

[1] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – neželjeni učinci, statistički podatci; KARDIOVASKULARNE BOLESTI – epidemiologija, etiologija; ENDOKRINE BOLESTI – epidemiologija, etiologija; SEKUNDARNI TUMORI – epidemiologija, etiologija; BOLEST PRESATKA PROTIV PRIMATELJA – epidemiologija, etiologija; KRONIČNA BOLEST; PREŽIVJELI; KVALITETA ŽIVOTA; ALOGENA TRANSPLANTACIJA; VREMENSKI ČIMBENICI; RETROSPEKTIVNE STUDIJE

SAŽETAK. Sve je veći broj pacijenata s dugotrajnim preživljenjem nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, a kako je transplantacija relativno mlada grana medicine, tek sada postajemo svjesni njezinih dugoročnih učinaka. Brojnim istraživanjima utvrđeni su raznovrsni kasni učinci zamršene i nedovoljno jasne etiologije, ali i znatnog utjecaja na morbiditet, mortalitet, radnu sposobnost i kvalitetu života. Ovo je istraživanje retrospektivna analiza podataka prikupljenih od 111 pacijenata transplantiranih u KBC-u Zagreb u razdoblju od 1983. do 2009. godine. Medijan praćenja iznosio je 15 godina (raspon 2 – 33). Dobivene kumulativne incidencije bile su u skladu s rezultatima drugih istraživača, a pokazivale su izrazitu sklonost porasta tijekom godina praćenja, i to redom prema učestalosti: kardiovaskularne bolesti 64%, endokrine 42%, solidni tumori 33%, kronična bolest presatka protiv primatelja (GvHD) 32%, jetrene bolesti 28%, bubrežne 17% te plućne bolesti 14%. Posebnu pozornost usmjerili smo na reproduktivno zdravlje žena te pokazali da je kod pacijentica transplantiranih u dječjoj dobi uspostava spontanoga menstrualnog ciklusa izglednija (45%) nego kod žena transplantiranih u zreloj dobi (18%). Nastanak preuranjene ovarijske insuficijencije (POI) zabilježen je kod 27 (71%) pacijentica. Nadalje, u ovoj studiji zabilježeno je rođenje sedmero zdrave djece iz šest trudnoća od pet majka, od čega su tri trudnoće nastupile prirodnim putem, i to jedna nakon uzimanja hormonske nadomjesne terapije (HNT) zbog POI-ja, dok su preostale tri postignute metodama potpomognute oplodnje. Na kraju možemo zaključiti da se usmjerenim savjetovanjem, ranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima te međuliječničkom suradnjom pacijentima može omogućiti kvalitetniji i dulji život s minimalnim posljedicama. Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao smjernica za praćenje bolesnika liječenih alogenom transplantacijom u Republici Hrvatskoj.

Descriptors
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION – adverse effects, statistics and numerical data; CARDIOVASCULAR DISEASES – epidemiology, etiology; ENDOCRINE SYSTEM DISEASES – epidemiology, etiology; NEOPLASMS, SECOND PRIMARY – epidemiology, etiology; GRAFT VS HOST DISEASE – epidemiology, etiology; CHRONIC DISEASE; SURVIVORS; QUALITY OF LIFE; TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS; TIME FACTORS; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. The number of long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is increasing daily, and late effects of such treatment cause significant quality of life impairment. We analysed the data of 111 long-term survivors that were transplanted at the University Hospital Centre Zagreb in the period between 1986 and 2009. For the investigated population survival median time was 15 years (range 2–33). Our results were similar to those reported by other researchers, and have shown a rising trend over a longer follow-up period. The cumulative incidence of cardiovascular and endocrine complications, solid tumors, chronic graft versus host disease (GvHD), liver, renal and pulmonary diseases is 64%, 42%, 33%, 32%, 28%, 17% and 14%, respectively. Further analysis confirmed that the spontaneous recovery of menstrual cycle was more likely among patiens transplanted in childhood than in adulthood (45% vs 18%). Premature ovarian insufficiency (POI) was detected in 71% of female patients transplanted in adult age. However, five women gave birth to six healthy children in this study population, where two pregnancies occurred after spontaneous recovery of ovarian function, one after the use of hormone replacement therapy (HRT) for POI, and other three occurred after assisted reproductive treatment. The results obtained can be used as a guideline for prevention and early detection of late effects with the purpose of enabling better life for long-term survivors of HSCT in the Republic of Croatia.

Budući da su se s vremenom, uz razvoj novih protokola liječenja, poboljšale i tehnike transplantacije, potporna terapija, metode tipizacije HLA te njega bolesnika, maligne hematološke bolesti prestale su biti sinonim za neminovnu smrt. Upravo zato stvorila se nova, doduše zasad još mlada, grana istraživačke hematologije, koja žarište s preživljenja primarne dijagnoze prebacuje na kvalitetu života i kasne učinke transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS).

Kasne učinke TKMS-a u širem kontekstu definiramo kao one koji se javljaju 3 mjeseca nakon transplantacije i uzrokuju zdravstvene teškoće, a po vremenu

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. A. Samardžić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-mail: samardzic.antonela@gmail.com

Primljeno 21. veljače 2018., prihvaćeno 19. travnja 2019.

Tablica 1. Dugoročni učinci alo-TKMS-a
Table 1. Long-term effects of allo-HSCT

Maligni učinci/Malignant effects
• sekundarni hematološki maligniteti /secondary hematologic malignancies
• solidni tumori/solid tumors
Nemaligni učinci/Non-malignant effects
• poglavito vezani uz GvHD – usta, oči, nokti, kosa, koža, crijeva…/mainly GvHD-related – mouth, eyes, nails, hair, skin, intestines, etc.
• neinfektivne plućne komplikacije /noninfectious pulmonary complications
• kardiovaskularne komplikacije/cardiovascular complications
• bolesti štitnjače/thyroid disorders
• utjecaj na rast i razvitak/effect on growth and development
• utjecaj na spolno zdravlje i reprodukciju /effect on sexual and reproductive health
• utjecaj na kosti/effect on bone health
• kronično zatajenje bubrega/chronic renal impairment
• komplikacije vezane uz jetru/liver disorders
• metaboličke komplikacije/metabolic complications

nastanka dijelimo ih na odgođene (3 mjeseca – 2 godine), kasne (2 – 10 godina) i jako kasne (> 10 godina). Kasne i jako kasne učinke zajednički nazivamo dugoročnim učincima (tablica 1.), a upravo su oni tema ovog istraživanja.

U većini slučajeva pacijenti koji prežive 2 godine nakon TKMS-a smatraju se „survivorima", odnosno izliječenima od bolesti koja je bila indikacija za transplantaciju. Ipak, brojnim neovisnim istraživanjima kasnih učinaka TKMS-a utvrdilo se da dugoročni učinci utječu na gotovo svaki organ te da se njihov broj povećava s vremenom praćenja. Čak se u dvije trećine pacijenata s vremenom razvije barem jedna nemaligna kronična bolest,[1] i to s kumulativnom incidencijom koja se nakon 10 godina praćenja penje na 71% u usporedbi s 39%-tnom pojavnosti kronične bolesti kod njihovih rođaka u istom razdoblju praćenja, a kumulativna incidencija teških stanja ili onih koja ugrožavaju život nakon 15 godina praćenja doseže čak 42%.[2]

Od 1983. godine, kada je prof. Labar sa suradnicima proveo prvu transplantaciju u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Zagreb, do danas, u našem je centru obavljeno više od tisuću alogenih TKMS-a. Uzmemo li u obzir da je tek 1968. godine transplantacija prvi put uspješno primijenjena kao terapijska metoda i na svjetskoj razini,[3,4] jasno je da, osim velikog broja sustavno praćenih pacijenata akumuliranih tijekom godina, KBC Zagreb ima i iznimno dug period praćenja pacijenata od kojih su neki preživjeli i više od 30 godina. Vođeni tom činjenicom, a potaknuti relativno kratkim periodom praćenja kao glavnim ograničavajućim čimbenikom drugih studija ove vrste, odlučili smo istražiti stanje u našem centru i time dati doprinos ovoj rastućoj grani hematologije.

Metode

Ovo retrospektivno kohortno istraživanje provedeno je u Zavodu za hematologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Prikupili smo podatke svih pacijenata koji su se podvrgnuli alogenom TKMS-u nakon kondicioniranja klasičnim mijeloablativnim predtransplantacijskim protokolima što uključuju ciklofosfamid uz busulfan (Bu/Cy) ili ciklofosfamid uz totalno ozračenje tijela (Cy/TBI) u razdoblju od 1. 1. 1983. do 31. 12. 2009., a preživjeli su dulje od 2 godine nakon TKMS-a. Iz istraživanja su isključeni pacijenti s nepotpunim podacima praćenja, kao i oni koji su transplantirani 2 ili više puta.

Kriterije za uključivanje zadovoljilo je 111 pacijenata, dok je zbog neispunjavanja kriterija isključeno njih 106. Glavni razlog isključivanja bili su nepotpuni ili nepostojeći podaci praćenja nakon transplantacije, ali valja očekivati da je većina tih pacijenata umrla u prve dvije godine od transplantacije zbog čega svakako ne bi bili pogodni za ovo istraživanje. Za pacijente transplantirane u razdoblju od 1983. do 2009. medijan praćenja bio je 15 godina (raspon 2 – 33). Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolesnika, a promatrani parametri bili su postojanje i vrijeme nastanka relapsa osnovne bolesti, kronične bolesti presatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-Host Disease* – GvHD), bolesti srca, pluća, bubrega i jetre te endokrinog sustava s naglaskom na bolestima štitnjače, dijabetesu, osteoporozi te amenoreji kod žena. Kako bismo pomnije analizirali problematiku reproduktivnog zdravlja žena, osobito fertilitet i hormonske teškoće, kreirali smo ciljanu anketu o reproduktivnom zdravlju koju su pacijentice ispunile pri kontrolnom pregledu ili im je poslana na kućnu adresu.

Statistička analiza podataka

Svi podaci analizirani su uz pomoć statističkih računalnih programa Microsoft Office Excel 2007, verzija 12.0 i paketa R.[5] Dob bolesnika pri transplantaciji i u vrijeme posljednjega kontrolnog pregleda, a i duljina praćenja prikazani su kao medijani, dok su demografski i klinički pokazatelji bolesnika prikazani tablično. Incidencija kasnih učinaka izračunana je metodom kumulativne incidencije (CI) uzimajući smrt kao kompetitivni rizik od razvoja komplikacija.[6,7] Skupine su uspoređene s pomoću Grayeva testa.[8] Razina statističke značajnosti (P) postavljena je na vrijednost $P < 0,05$.

Ovo istraživanje provedeno je u sklopu planiranog istraživanja pod nazivom „Dugotrajni učinci na zdravlje alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica", koje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

S obzirom na to da je riječ o retrospektivnom istraživanju, pristanak informiranog bolesnika nije se ni tražio.

Rezultati

Medijan razdoblja praćenja iznosio je 15 godina (raspon 2 do 33 godine), a od ukupno 111 pacijenata, njih 84 (76%) praćeno je više od 10 godina pa po tome pripadaju skupini pacijenata s jako dugim preživljenjem. Medijan dobi pri transplantaciji bio je 25 godina (raspon 2 do 47 godina), a medijan dobi u vrijeme posljednjega kontrolnog pregleda bio je 40 godina (raspon 12 do 70 godina). Karakteristike populacije uključene u studiju prikazane su na tablici 2.

U istraživanoj kohorti 103 (93%) ispitanika bila su živa u trenutku posljednjega kontrolnog pregleda, dok ih je osam (7%) umrlo s medijanom preživljenja od 17 godina (raspon 2 do 24 godine) poslije transplantacije.

Tablica 2. Značajke populacije uključene u studiju
Table 2. Study population characteristics

Karakteristike/Characteristics	n (%)
Spol pacijenata/Patient gender	
Muškarci/Male	48 (43)
Žene/Female	63 (57)
Spol darivatelja/Donor gender	
Muškarci/Male	62 (56)
Žene/Female	47 (42)
Nepoznato/Unknown	2 (2)
Dijagnoze/Diagnosis*	
Mijeloidni malignomi/Myeloid malignancies	66 (59)
Limfoidni malignomi/Lymphoid malignancies	30 (27)
Aplastična anemija/Aplastic anemia	14 (13)
Neuroblastom/Neuroblastoma	1 (1)
Protokol kondicioniranja/Protocol conditioning	
Cy/TBI	64 (58)
Bu/Cy	47 (42)
Izvor krvotvornih matičnih stanica/Stem cell source	
Koštana srž/Bone marrow	108 (97)
Krv iz pupkovine/Cord blood	3 (3)
Vrsta darivatelja/Donor type	
Podudarni srodni darivatelj/Matched related donor	106 (95)
Podudarni nesrodni darivatelj /Matched unrelated donor	5 (5)
Prevencija GvHD-a/GvHD prophylaxis	
CSP	8 (7)
CSP + MTX	101 (90)
Ostalo/Other	2 (2)

Cy/TBI – ciklofosfamid + totalno ozračenje tijela/cyclophosphamide + total body irradiation, Bu/Cy – busulfan + ciklofosfamid/busulfan + cyclophosphamide, CSP – ciklosporin/cyclosporine, MTX – metotreksat/methotrexate

* Mijeloidni malignomi uključuju 40 akutnih mijeloičnih leukemija, 21 kroničnu mijeloičnu leukemiju, 5 mijelodisplastičnih-mijeloproliferativnih sindroma, dok limfoidni malignomi uključuju 25 akutnih limfoblastičnih leukemija i 5 ne-Hodgkinovih limfoma/Myeloid malignancies include 40 acute myeloid leukemia, 21 chronic myeloid leukemia, 5 myelodysplastic syndrome-myeloproliferative syndrome; and lymphoid malignancies include 25 acute lymphoid leukemia and 5 non-Hodgkin lymphoma

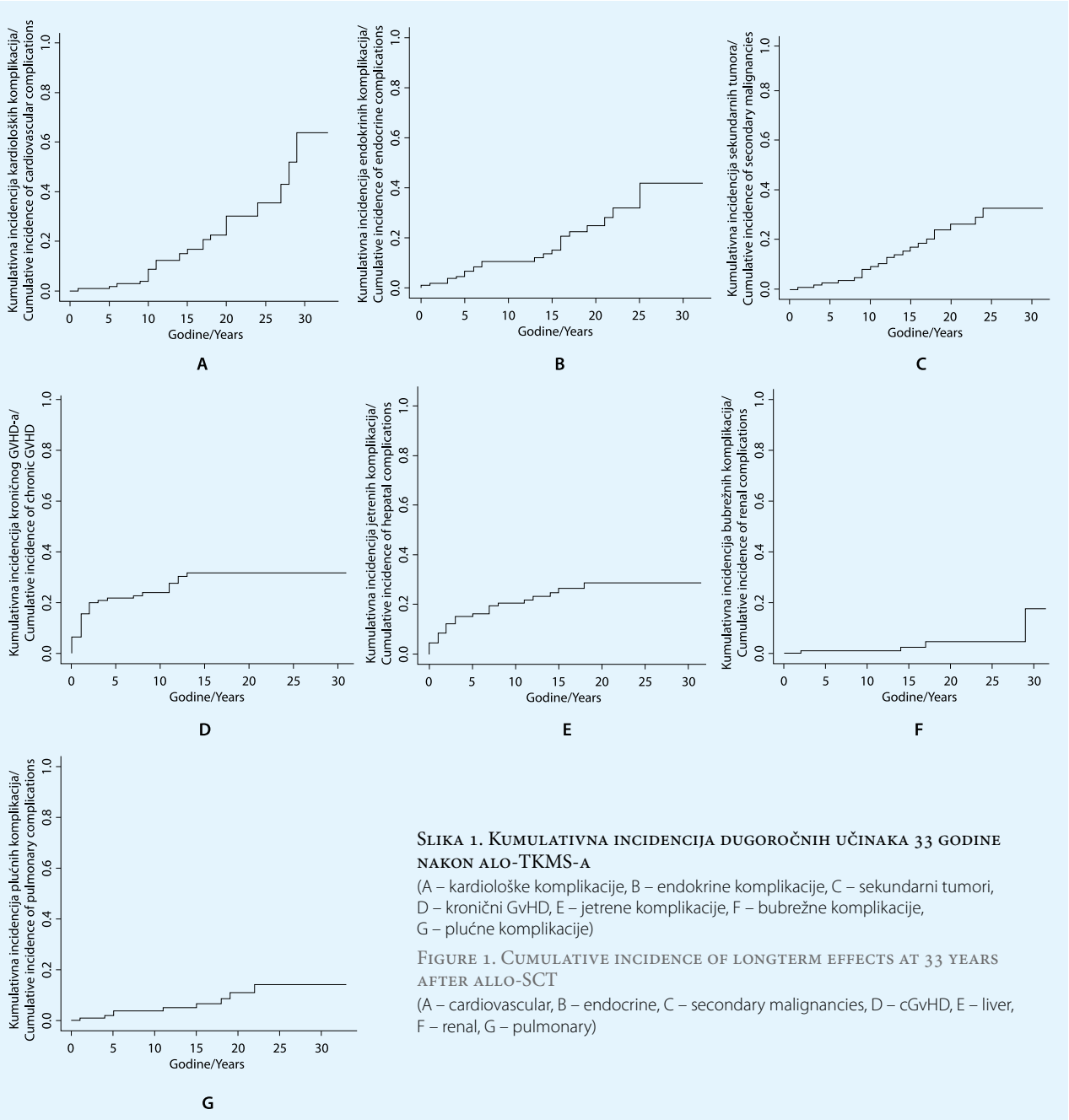
Razlozi smrti bili su sekundarni tumori (n = 3), relaps osnovne bolesti (n = 1) te posljedice kroničnoga GvHD-a (n = 1), dok kod preostalih troje uzrok smrti nije dokumentiran. Relaps bolesti potvrđen je u 11 (10%) pacijenata uz prevladavajuću dijagnozu kroničnе mijeloične leukemije (n = 6), i to mahom kod pacijenata liječenih hidroksiurejom i transplantiranih prije razdoblja liječenja imatinibom.

Dugoročne komplikacije

Najučestalije dugoročne komplikacije bile su kardiovaskularne bolesti s kumulativnom incidencijom od 64% (95%-tni CI 29 – 85%) i izrazitom sklonosti porasta nakon 20 godina praćenja (slika 1. A). Od zabilježenih kardiovaskularnih bolesti najučestalija prezentacija bila je arterijska hipertenzija sa 17 slučajeva (71% svih kardiovaskularnih bolesti), dok su teže kardiovaskularne komplikacije bile tromboembolijski incidenti (n = 3), hipertrofija klijetki (n = 3), poremećaj ritma (n = 1), insuficijencija aortalne valvule (n = 1).

Kumulativna incidencija endokrinih komplikacija u 33 godine praćenja iznosila je znatnih 42% (95%-tni CI 24 – 58%) i time su postale druga najčešća kasna komplikacija u ovom istraživanju (slika 1. B). Endokrine komplikacije uključene u analizu obuhvaćale su bolesti štitnjače, šećernu bolest i osteoporozu. Bolest štitnjače utvrđena je kod 10 (9%) ispitanika, i to u šest bolesnika kao struma, a u četiri kao hipotireoza. Uspoređujući kumulativnu incidenciju bolesti štitnjače koja iznosi 28% (95%-tni CI 9 – 51%) ovisno o tome jesu li pacijenti kondicionirani protokolom što uključuje TBI (engl. *total body irradiation*) (Cy/TBI) ili samo citostaticima (Bu/Cy), utvrđena je razlika među skupinama od 30% uz izraziti porast nakon 25. godine praćenja u bolesnika kondicioniranih ozračenjem cijelog tijela (slika 2.). Daljnja analiza pokazala je da ta razlika nije statistički značajna (P = 0,55). Šećerna bolest dijagnosticirana je kod devet (8%) pacijenata, s tim da je izraziti porast incidencije primijećen tek pri jako kasnom praćenju duljem od 15 godina. Dijagnoze osteoporoze ili osteopenije zabilježene su u 13 (12%) pacijenata, a kod još sedam pacijenata laboratorijskim testovima utvrđene su snižene razine metabolita vitamina D. Od devet zabilježenih fraktura tek četiri ispitanika imala su potvrđenu dijagnozu osteoporoze. Ostale endokrine komplikacije uključuju hipopituitarizam, smanjeni rast i primarnu gonadalnu insuficijenciju, a u sedam od osam zabilježenih slučajeva javile su se kod pacijenata transplantiranih u dječjoj dobi.

Treće mjesto, s kumulativnom incidencijom od 33% (95%-tni CI 21 – 46%) u 33 godine praćenja, pripada sekundarnim tumorima čija je krivulja u stalnom porastu do dvadeset i pete godine praćenja (slika 1. C). Od ukupnog broja od 24 tumora 21% odnosi se na novonastale hematološke tumore (mijelodisplastični



Slika 1. Kumulativna incidencija dugoročnih učinaka 33 godine nakon alo-TKMS-a

(A – kardiološke komplikacije, B – endokrine komplikacije, C – sekundarni tumori, D – kronični GvHD, E – jetrene komplikacije, F – bubrežne komplikacije, G – plućne komplikacije)

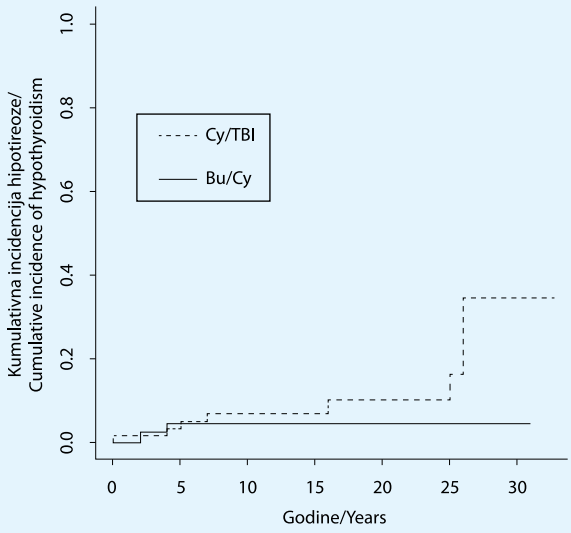
Figure 1. Cumulative incidence of longterm effects at 33 years after allo-SCT

(A – cardiovascular, B – endocrine, C – secondary malignancies, D – cGvHD, E – liver, F – renal, G – pulmonary)

sindrom = 2, akutna mijeloična leukemija = 2, ne-Hodgkinov limfom = 1), a 79% na solidne tumore. Od sijela sekundarnih solidnih tumora šest ih je zabilježeno na rodnici i maternici (uključujući i premaligne promjene), dva na jajnicima, četiri na dojci, dva na želucu, a po jedan na debelom crijevu, plućima, mokraćnome mjehuru, gušterači te jedan meningeom. Sve pacijentice s promjenama na maternici u terapiji su uzimale HNT. Iz analize su izostavljeni bazocelularni i planocelularni karcinomi za koje je TBI poznati rizični čimbenik, a navedene kožne promjene zabilježene su kod 23 (21%) ispitanika, od čega je patohistološkom analizom bazocelularni tumor verificiran u pet bolesnika.

Zabilježena kumulativna incidencija kroničnoga GvHD-a, inače jedne od najtežih komplikacija alogenog TKMS-a, u ovom je istraživanju iznosila 32% (95%-tni CI 22 – 41%) (slika 1. D) te time zauzima četvrto mjesto prema pojavnosti među kasnim komplikacijama.

Kumulativna incidencija jetrenih komplikacija iznosila je 28% (95%-tni CI 18 – 37%) (slika 1. E), i to je kod 17 pacijenata (65%) zabilježena infekcija virusom hepatitisa B, kod petero (20%) virusom hepatitisa C



Slika 2. Usporedba kumulativnih incidencija hipotireoze nakon alo-TKMS-a. Cy/TBI = 34% (95%-tni CI 11 – 59%) prema Bu/Cy = 4% (95%-tni CI 1 – 13%)

Figure 2. Comparision between cumulative incidence of hypothyroidism after allo-HSCT. Cy/TBI = 34% (95% CI, 11–59%) vs. Bu/Cy = 4% (95% CI, 1–13%)

koji je kod jednog pacijenta progredirao do stadija ciroze jetre, dok su u preostala četiri bolesnika zabilježene jetrene lezije nepoznate etiologije, možda i kroničnoga GvHD-a, no on nije dokazan patohistološki.

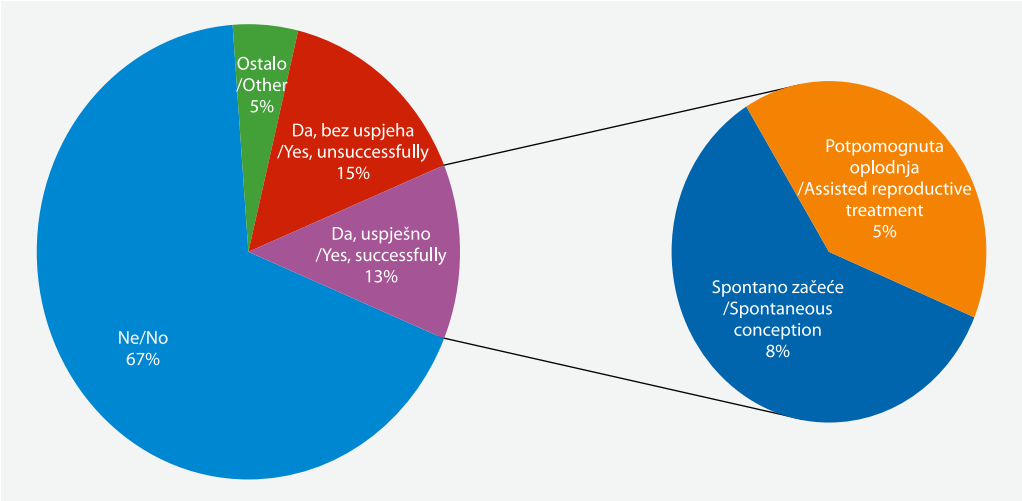
Kumulativna incidencija bubrežnih bolesti iznosila je 17% (95%-tni CI 2 – 47%) (slika 1. F), a plućnih komplikacija 14% (95%-tni CI 6 – 25%) (slika 1. G), od čega je većina od 56% (n = 5) bila izravna posljedica GvHD-a u obliku bronhiolitisa obliteransa ili restriktivnih smetnja ventilacije. Ostale zabilježene plućne bolesti bile su astma (n = 2) i KOBP (n = 2).

Reproduktivno zdravlje žena

Što se reproduktivnog zdravlja žena tiče, pacijentice smo podijelili u dvije skupine. Prva skupina obuhvaćala je pacijentice transplantirane prije nastupa menarhe, u pretpubertetsko doba, a u drugoj su skupini bile žene transplantirane nakon nastupa spolne zrelosti. Radi preciznosti rezultata analizirali smo samo podatke žena koje su ispunile anketu, minimalizirajući time razmjer pogreške bilježenja podataka, uobičajene u retrospektivnim istraživanjima.

U prvoj skupini (transplantacija prije puberteta) bilo je 11 pacijentica s medijanom dobi pri transplantaciji od pet godina (raspon 0 – 13), a medijanom trenutačne dobi od 21 godine (raspon 12 – 25). Kod 6 (55%) pacijentica nije zabilježena spontana menarha, od čega je u njih tri (50%) endokrinološkom obradom utvrđena dijagnoza gonadalne insuficijencije. Što se tiče zabilježenih spontanih nastupa menarhe, one su prijavljene kod pet pacijentica s medijanom dobi nastupa od 12 godina (raspon 12 – 14), s tim da su kod dvije pacijentice zabilježeni neredoviti i nepravilni menstruacijski ciklusi usprkos spontanoj uspostavi.

U drugu skupinu (transplantirane nakon puberteta) uključili smo podatke 40 žena s medijanom dobi pri transplantaciji od 32 godine (raspon 15 – 46), a medijanom trenutačne dobi od 52 godine (raspon 27 – 69). Medijan dobi pri nastupu menarhe bio je 13 godina (raspon 11 – 17). U sedam (18%) pacijentica menstrualni ciklus spontano je uspostavljen u razdoblju od dva mjeseca do dvije godine nakon TKMS-a. Njih šest (86%) liječeno je zbog aplastične anemije, kondicionirano prema protokolu Cy/TNI (totalno ozračenje limfnih čvorova, engl. *total nodal irradiation*) i nisu liječene hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT), a jedna (14%) transplantirana je zbog kronične mijeloične leukemije uz kondicioniranje protokolom Bu/Cy. Kod te pacijentice ciklus je uspostavljen nakon sedmogodišnjeg provođenja hormonske nadomjesne terapije (HNT) zbog prijevremene insuficijencije ovarija (POI). S druge strane, menopauza je nastupila kod 35 (88%) anketiranih pacijentica, i to kod dvije (5%) prije transplantacije, kod dvije (5%) poslije spontane uspostave menstrualnog ciklusa s medijanom od 18 godina (raspon 6 – 30) nakon TKMS-a, a u 31 pacijentice (89%) netom nakon TKMS-a. Medijan dobi pri nastupu menopauze iznosio je 33 godine (raspon 18 – 51). Uzme li se u obzir kriterij da preuranjena menopauza nastupa prije četrdesete godine, POI je imalo 27 (71%) pacijentica u populaciji žena transplantiranih u doba spolne zrelosti. U usporedbi s majkama pacijentica koje su u menopauzu ulazile s medijanom dobi od 50 godina (raspon 30 – 56), pacijentice nakon TKMS-a ulazile su u menopauzu prije, s medijanom razlike od 17 godina (raspon 0 – 35). Estrogenski HNT rabilo je ukupno 25 (63%) žena nakon TKMS-a, s medijanom početka primjene HNT-a od 11 mjeseci (raspon 1 – 32) poslije alo-TKMS-a. Medijan primjene iznosio je 10 godina (raspon 0 – 22). Kod 11 (44%) pacijentica nije došlo do menstruacije usprkos uzimanju HNT-a, dok je kod preostalih 14 (56%) menstruacija nastupila u rasponu od 1 mjesec do 3 godine nakon početka uporabe HNT-a. Ukupno 10 (25%) žena u zreloj spolnoj dobi ostalo je amenoreično nakon TKMS-a i nikada nisu rabile HNT, usprkos tomu što ih je većina bila mlađa od 40 godina. Nadalje, u ovoj studiji rođeno je sedmero zdrave djece iz šest trudnoća od pet majka, a zabilježena su dva spontana pobačaja. Od toga su tri trudnoće nastupile prirodnim putem, i to jedna nakon operacije stenoze jajovoda uzrokovane kroničnim GvHD-om. Sve tri žene koje su iznijele prirodnu trudnoću imale su spontani nastup menstrualnog ciklusa nakon TKMS-a, transplantirane su zbog dijagnoze aplastične anemije i kondicionirane su protokolom



Slika 3. Pokušaj začeća nakon alo-TKMS-a – odgovori iz ankete
Figure 3. Attempts of conception after allo-HSCT – Survey results

koji uključuje TNI. Preostale tri trudnoće nastale su potpomognutom oplodnjom, i to poslije uporabe HNT-a zbog POI-ja. U jedne pacijentice trudnoća je nastupila s pomoću donirane jajne stanice, a u druge dvije primjenom IVF-a, od čega je jedna trudnoća bila blizanačka.

Od komplikacija u trudnoći zabilježene su preeklampsija, hipertenzija te urasla posteljica, i to većinom nakon medicinski potpomognutih oplodnja. Odgovori na pitanje iz ankete o pokušaju začeća prikazani su na slici 3. Treba napomenuti i da je na kontrolnim pregledima u 10 muškaraca zabilježen sterilitet, iako nije bilo ciljanog upitnika kojim bi se potvrdio njihov konačni broj.

Rasprava

S obzirom na to da se poboljšanjem ishoda i proširenjem indikacija za TKMS povećao i ukupan broj transplantiranih pacijenata s dugogodišnjim preživljenjem, predviđa se da će do 2020. godine diljem svijeta biti pola milijuna pacijenata koji su preživjeli alogeni TKMS.[9] Uzmu li se u obzir posljedični morbiditet, smanjena radna sposobnost i kvaliteta života, pitanje povratka zdravstvenog stanja na ono prije TKMS-a postaje iznimno važno. Nakon što je početnim istraživanjima EBMT-ove (engl. *The European Society for Blood and Marrow Transplantation*) radne skupine za kasne učinke primijećeno smanjeno dvogodišnje preživljenje u usporedbi s općom populacijom, uočila se povišena stopa smrtnosti i 20 godina nakon transplantacije.[10] Štoviše, istraživanje Bhatie i suradnika na 1500 pacijenata koji su preživjeli ≥ 2 godine nakon TKMS-a pokazalo je dvostruko veći mortalitet u usporedbi s općom populacijom pri vremenu praćenja od 15 godina.[11] Nadalje, prema istraživanju Martina i suradnika, stope mortaliteta pacijenata koji su preživjeli ≥ 5 godina nakon TKMS-a povišene su 4 do 9 puta čak i 30 godina poslije transplantacije u odnosu prema očekivanima u općoj populaciji, s 30%-tnim skraćenjem očekivanoga životnog vijeka neovisno o trenutačnoj dobi. Vodeći uzroci smrti u toj studiji bili su redom sekundarni tumori, relaps osnovne bolesti, infekcije, kronični GvHD te respiratorne i kardiovaskularne bolesti.[12] Istraživanjem Suna i suradnika utvrđeno je i da pacijenti nakon alogenog TKMS-a imaju dvostruko viši rizik od razvitka kroničnih bolesti nego njihovi rođaci te 3,5 puta viši rizik od razvitka teških stanja ili onih koja ugrožavaju život. Kod pacijenata s kroničnim GvHD-om taj rizik povišen je 4,7 puta[1]. Uočena oštećenja povezana s TKMS-om nalaze se na svim tkivima i organima, heterogena su prema prirodi, vremenu nastanka, trajanju i težini kliničke slike te imaju jasan negativni učinak na zdravlje i kvalitetu života.

Kardiovaskularne komplikacije

U populaciji analiziranih pacijenata transplantiranih u KBC-u Zagreb najučestaliji kasni učinak TKMS-a bile su kardiovaskularne komplikacije s kumulativnom incidencijom od 64% u 33 godine praćenja. U usporedbi s rezultatima studije o kasnim učincima alogene transplantacije, u kojoj je kumulativna incidencija kardiovaskularnih komplikacija bila 47% u 10 godina,[13] jasna je izrazita sklonost porasta incidencije kardiovaskularnih komplikacija tijekom godina praćenja. Također, dobiveni udio od 29% težih kardiovaskularnih komplikacija potvrđuje rezultate EBMT-ove radne skupine za kasne učinke koji pokazuju da pacijenti nakon TKMS-a imaju 6,4 do 9,8 puta viši rizik od preranoga kardiovaskularnog događaja.[14] Zbog svega navedenoga u ciljnoj je skupini izrazito važno strogo kontrolirati kardiovaskularne rizične čimbenike poput

arterijske hipertenzije i dislipidemije. Pacijenti bi, poslije TKMS-a, trebali prihvatiti zdrave životne navike te im valja savjetovati promjenu prehrane, povećanje tjelesne aktivnosti i prestanak pušenja.

Endokrine komplikacije

Kao druga najučestalija komplikacija s kumulativnom incidencijom od 42% izolirani su endokrini poremećaji. Najviše endokrinih komplikacija činile su osteoporoza i osteopenija (12%), dok je udio pacijenata s bolešću štitnjače (9%) i šećernom bolesti (8%) bio nešto manji. S obzirom na to da rezultati ankete pokazuju kako je tek 63% žena nakon TKMS-a i posljedičnog POI-ja te preranog ulaska u menopauzu uzimalo hormonsku nadomjesnu terapiju, povećana incidencija bolesti kostiju bila je očekivana. Čini se da je stvarni broj osoba s bolestima kostiju znatno veći i bitan je uzrok morbiditeta u promatranoj populaciji. Tome u prilog ide i činjenica da je kod svih pacijenata, bez obzira na spol, u kojih je iz bilo kojih razloga mjeren metabolit vitamina D, on bio snižen, kao i da više od 50% pacijenata sa zabilježenim frakturama nema dijagnosticiranu bolest kostiju. Svakako treba uzeti u obzir i činjenicu da bi razlog za snižene vrijednosti metabolita vitamina D mogao biti i taj što se pacijentima nakon transplantacije savjetuje izbjegavanje sunca – isprva zbog povišenog rizika od razvoja GvHD-a kože, a zatim i od malignoma kože. Svejedno, s obzirom na moguću podcijenjenost prevalencije bolesti kostiju, ističe se važnost redovitog probira na osteoporozu, neovisno o vremenu proteklom od TKMS-a. Što se šećerne bolesti tiče, treba napomenuti da su svi zabilježeni slučajevi nastali nakon više od 10 godina praćenja zbog čega ju označavamo kao jako kasnu komplikaciju transplantacije. Iako je dob sama po sebi čimbenik rizika od razvoja šećerne bolesti, čini se da su pacijenti nakon TKMS-a ipak pod povišenim rizikom, neovisno o stilu života. Baker i suradnici otkrili su 3,65 puta viši rizik od razvoja šećerne bolesti kod pacijenata nakon TKMS-a u usporedbi s njihovim rođacima.[15] S obzirom na jako kasnu pojavnost bolesti, dugo se nije ni dovodila u vezu s TKMS-om, zbog čega još postoji vrlo malo podataka ovakve problematike. U svakom slučaju, budući da je šećerna bolest rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, glavnog uzroka smrtnosti kao kasnog učinka TKMS-a, nužno je strogo kontrolirati glikemijske vrijednosti kod pacijenata nakon TKMS-a. Kumulativna incidencija bolesti štitnjače u naših ispitanika nešto je manja nego u sličnim istraživanjima gdje je iznosila 10 do 15% pri medijanu praćenja od 4 godine.[16] Iako se dosad TBI smatrao glavnim čimbenikom za nastanak bolesti štitnjače, slično kao u rezultatima našeg istraživanja, ni Sánchez-Ortega i suradnici nisu dokazali povezanost upotrebe TBI-ja s pojavom poremećaja štitnjače u odraslih pacijenata nakon autolognog i alogenog TKMS-a.[17] Treba dodati i da su Al-Hazzouri i suradnici izvijestili o sličnom riziku od nastanka hipotireoze nakon mijeloablativnog kondicioniranja koje uključuje TBI u usporedbi s kondicioniranjem smanjenog intenziteta[18]. U našem istraživanju pokazan je nagli porast incidencije tiroidnih poremećaja 25 godina poslije TKMS-a. Sudeći po svemu, čini se da su za kasniji nastanak poremećaja tiroidne žlijezde zaslužni zasad još neobjašnjeni imunosni mehanizmi, a utjecaj TBI-ja tada gubi na značenju. To se potvrđuje povećanim incidencijama hipotireoze u bolesnika liječenih imunosupresivnim lijekovima kao terapijom GvHD-a[19] te kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji od nesrodnih darivatelja u usporedbi sa srodnim darivateljima, u obje skupine nakon kondicioniranja s TBI-jem.[20] S obzirom na to da, prema dostupnoj literaturi, naše istraživanje ima najdulje razdoblje praćenja odraslih pacijenata nakon TKMS-a, jasna je potreba redovitog monitoriranja tiroidnih parametara bez obzira na vrijeme proteklo od TKMS-a.

Sekundarni tumori

Glede pojavnosti sekundarnih tumora, u velikoj multicentričnoj kohorti s nešto manje od 30 tisuća pacijenata utvrđeno je da se kod pacijenata nakon alogenog TKMS-a solidni nekožni malignomi razvijaju dvostruko brže nego u općoj populaciji. Prema istoj studiji, rizik od razvoja solidnih tumora raste s vremenom i doseže kumulativnu incidenciju od 5,8% u 15 godina nakon TKMS-a.[21] U istraživanju koje je pratilo 557 pacijenata s medijanom od 8,5 godina utvrđena je procijenjena kumulativna incidencija od 4,2% u 10 godina. U usporedbi s općom populacijom omjer dijagnosticiranih/očekivanih solidnih malignoma u ovoj studiji bio je znatnih 5,1339.[22] Rezultati našeg istraživanja pokazali su dvostruko veću kumulativnu incidenciju od gore navedenih i ona iznosi 10% u 10 godina, 20% u 15 godina i 33% u 33 godine praćenja. S obzirom na to da je vidljiv stalan i gotovo linearan porast kumulativne incidencije solidnih malignoma, može se očekivati da će proporcionalno s medijanom praćenja taj broj biti i veći. Iako povišenih vrijednosti, što se dijelom može pripisati neselektivnosti kriterija za dijagnozu sekundarnog tumora, ovakav rezultat svakako je u skladu s rezultatima drugih istraživanja i potvrđuje nezaustavljiv trend rasta kumulativne incidencije solidnih tumora tijekom godina praćenja.

Ostale komplikacije

U ovom istraživanju kronični GvHD četvrta je komplikacija prema učestalosti nakon alo-TKMS-a i pokazuje stagnaciju incidencije nakon 15. godine praćenja. Negativan utjecaj GvHD-a na kvalitetu života neupitan je i stoga se potiču istraživanja koja bi rasvi-

jetlila etiopatogenezu bolesti i time omogućila efikasno liječenje. Kumulativna incidencija bubrežnih bolesti pokazuje porast pri jako kasnom praćenju, što je sličan trend kao i u dosad objavljenim istraživanjima.[23] S druge strane, zajednička karakteristika plućnih i jetrenih komplikacija upravo je nepostojanje trenda porasta kumulativne incidencije tijekom vremena praćenja. Štoviše, izračunana kumulativna incidencija plućnih komplikacija znatno je manja nego u dosadašnjim studijama. Ograničenje tih malobrojnih i oskudnih studija svakako je relativno kratak medijan praćenja od 2 godine, s tim da je jedinim istraživanjem novijeg datuma utvrđeno da se 10 godina nakon praćenja TKMS-a plućna funkcija potpuno oporavi, što je u skladu s našim istraživanjem.[24] Treba napomenuti da su Bacigalupo i suradnici u svojem istraživanju upozorili na smanjeno dijagnosticiranje bronhiolitisa obliteransa pri dugotrajnom praćenju pacijenata nakon alogenog TKMS-a,[25] čime su pokazali potrebu za temeljitijim i usmjerenijim pulmološkim pregledom kod transplantiranih pacijenata s respiratornim teškoćama.

Reproduktivno zdravlje žena

Što se gonadalne funkcije tiče, rezultate slične našima o prevalenciji amenoreje nakon transplantacije u dječjoj dobi navode i druge studije, naglašavajući to veću vjerojatnost uspostave cikličke funkcije ovarija što su pacijentice transplantirane u mlađoj dobi.[16,26,27] Svakako treba naglasiti rezultate istraživanja Bacigalupa i suradnika u kojem je primijećena povećana prevalencija preuranjene menopauze u dobi od 17 do 21 godine koja nastaje nakon privremene uspostave spontanog ovarijskog ciklusa, a objašnjena je smanjenjem ovarijske rezerve nakon TKMS-a.[26] Navedeno upućuje na važnost savjetovanja o pitanjima reproduktivne problematike u tom, potencijalno kratkom razdoblju spolne zrelosti nakon TKMS-a u dječjoj dobi. Pacijenticama treba naglasiti potrebu što ranijeg začeća, bilo prirodnim putem ili tehnikama potpomognute oplodnje te ih upozoriti na metode očuvanja plodnosti poput krioprezervacije jajnih stanica za slučaj nastanka POI-ja i posljedične neplodnosti u kasnijoj dobi. Što se pacijentica transplantiranih u odrasloj dobi tiče, gubitak ovarijske funkcije nakon TKMS-a zabilježen je kod 65 – 84% pacijentica u različitim studijama ovog tipa,[28,29,30] što je također u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Uzme li se u obzir činjenica da je broj jajnih stanica ograničen, a da antitumorska terapija, osobito zračenjem i alkilirajućim sredstvima, uzrokuje depleciju folikularnih stanica i smanjenje ovarijske rezerve, takav rezultat ne začuđuje.[31] Pacijentice nakon TKMS-a često navode neplodnost kao velik problem u kvaliteti života. Velike epidemiološke studije iznose ukupni rizik od neplodnosti od 40% kod žena, neovisno o vremenu proteklom od transplantacije, čak i nakon potpunog oporavka funkcije inicijalne folikularne rezerve.[32,33] U našoj istraživanoj populaciji tek 15% pacijentica pokušalo je začeti bez uspjeha. Razlog za ovakav rezultat vjerojatno je u tome što su u istraživanje uključene sve žene transplantirane u KBC-u Zagreb, a ne samo one transplantirane u reproduktivnoj dobi. Svejedno, i ovaj postotak neuspjelog pokušaja začeća višestruko je veći nego u općoj populaciji. Najveća dosadašnja studija Sandersa i suradnika iznosi rezultat od 4,5% trudnoća nakon TKMS-a. Ipak, u toj studiji nisu navedeni slučajevi začeća medicinski potpomognutom oplodnjom, kao ni broj žena koji je uopće pokušao začeti.[28] U našoj je studiji iz šest trudnoća rođeno sedmero zdrave djece, što označava 13% žena u istraživanoj populaciji koje su ostale trudne, a 42% svih pacijentica koje su prijavile pokušaj začeća. Time je pokazano da je spontano začeće moguće kod pacijentica nakon TKMS-a, ali i da medicinski potpomognuta oplodnja otvara brojne mogućnosti ako se primijeni na vrijeme. S obzirom na već navedene probleme povezane s bolestima kostiju i činjenicu da je tek 63% žena rabilo HNT nakon TKMS-a, treba istaknuti i istraživanje o utjecaju HNT-a na koštanu masu kod pacijentica nakon TKMS-a koje je pokazalo da HNT povoljno djeluje na pregradnju kostiju te da bi ga trebale uzimati sve pacijentice mlađe od 45 godina sa zatajenjem ovarijske funkcije.[34]

Kao i u svakoj drugoj retrospektivnoj studiji, podaci su podložni greškama prisjećanja, bilježenja i prijenosa podataka te grešci rasipanja ispitanika. Veliki problem pri prikupljanju podataka bila je činjenica da je KBC Zagreb nekada bio referentni centar za područje cijele bivše Jugoslavije, a i danas prima pacijente iz svih dijelova Hrvatske, pa i drugih zemalja. Zbog toga se gubi kontinuitet u praćenju kasnih učinaka i često se pacijentima nakon nekoliko uzastopnih urednih kontrola gubi trag. Drugi je problem međusobna nepovezanost informatičkih sustava zbog čega nemamo uvida u redovite kontrole liječnika u drugim bolnicama. Slični se problemi javljaju i kod drugih autora, a jedinstveni je zaključak da treba poboljšati međusobnu suradnju liječnika radi cjelovitije zaštite pacijenata, ali i stvaranja jedinstvenog registra kasnih učinaka TKMS-a koji bi omogućio popunjavanje praznina te rasvijetlio etiopatogenetsku podlogu razvoja kasnih komplikacija.[35]

Dugotrajno preživljenje (> 2 godine), kao i njegova kvaliteta, svakako su povezani i s osobitostima pacijenata (dob, spol, komorbiditeti prije TKMS-a), težinom kliničke slike primarne bolesti, statusom remisije prije TKMS-a, načinima kondicioniranja (mijeloablativno kondicioniranje, kondicioniranje smanjenog intenziteta, primjena TBI-ja), izvorima krvotvornih matičnih stanica (koštana srž, KMS-i mobilizirani u perifernu krv, krv iz pupkovine) te postojanjem GvHD-a i upo-

rabom lijekova za njegovo liječenje. Noviji radovi iz ovog područja usmjereni su upravo na razumijevanje zamršene etiologije i patofiziologije povećane incidencije pojedinih kroničnih bolesti, o kojoj se i dalje zna vrlo malo. Ipak, zbog velikog opsega podataka, kompleksnosti ove problematike i nemogućnosti usporedbe populacije analizirane u ovoj studiji s drugim istraživanjima takvog tipa u koja su uključeni i pacijenti s drugim vrstama TKMS-a, načinima kondicioniranja te stupnjem podudarnosti primatelja i darivatelja, to nije tema ovog istraživanja.

Zaključak

Ovo je istraživanje ponovo pokazalo da pacijent godinama nakon transplantacije KMS-a, iako izliječen od osnovne bolesti, ostaje težak i zahtjevan bolesnik te da su mu potrebni cjeloživotna briga i praćenje, ne samo od hematologa već i od stručnjaka drugih specijalnosti (endokrinologa, kardiologa, fizijatra, ortopeda, pulmologa… da nabrojimo samo neke) koji bi u tome našli svoj stručni, ali i znanstveni interes. Također, svaki liječnik obiteljske medicine što skrbi za hematološkog bolesnika mora biti upoznat sa stanjima koja se smatraju kasnom posljedicom TKMS-a te kao liječnik koji je najcjelovitije upoznat s problematikom svojeg pacijenta treba djelovati za njegovu dobrobit. S obzirom na povećan broj indikacija, ali i ukupan broj transplantacija te poboljšanje ishoda liječenja, valja očekivati da će se trajno povećavati broj pacijenata s dugotrajnim preživljenjem nakon alogenog TKMS-a. Nuždan je nastavak istraživanja sličnog profila kako bi se shvatila biološka podloga kasnih učinaka, ali i da bi se osvijestili liječnici i pacijenti o važnosti pravodobnog probira i liječenja kasnih učinaka transplantacije, sprječavajući time nastanak najtežih posljedica. Time bi se uštedjeli i vrijeme i novac, a pacijentima bi se omogućila bolja kvaliteta života. Usmjerenim savjetovanjem te ranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima, kao i međuliječničkom suradnjom pacijentima se može omogućiti kvalitetniji i dulji život s minimalnim posljedicama. Dobiveni rezultati mogu poslužiti kao smjernica za buduća istraživanja radi utvrđivanja strategije prevencije i ranog probira kasnih komplikacija.

LITERATURA

1. *Sun CL, Francisco L, Kawashima T i sur.* Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 2010;116(17):3129–39.
2. *Sun CL, Kersey JH, Francisco L i sur.* Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplantation Survivor Study. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19(7):1073–80.
3. *Bach F, Albertini R, Joo P, Anderson J, Bortin M.* Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet 1968;292(7583):1364–6.
4. *Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R.* Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968; 2(7583):1366–9.
5. *Team RDC.* R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2006. Dostupno na: https://www.r-project.org/; pristupljeno: 5. 2. 2018.
6. *Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N.* Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. 2. dio: Regression modeling. Bone Marrow Transplant 2001;28(11):1001–11.
7. *Scrucca L, Santucci A, Aversa F.* Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. Bone Marrow Transplant 2010;45(9):1388–95.
8. *Fine J.* A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc 1999;94:496–509.
9. *Savani BN.* How can we improve life expectancy and quality of life in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation? Semin Hematol 2012;49(1):1–3.
10. *Tichelli A, Socié G, Rovó A i sur.* Late effects in patients treated with HSCT. U: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (ur.). The EBMT Handbook. 6. izd. Haematopoietic Stem Cell Transplantation; 2012. Dostupno na: https://ebmtonline.forumservice.net/media/15/main.html, pristupljeno 15. 10. 2017.
11. *Bhatia S, Francisco L, Carter A i sur.* Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 2007;110(10):3784–92.
12. *Martin P, Counts G, Appelbaum F i sur.* Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2010;28(6):1011–6.
13. *Clavert A, Peric Z, Brissot E i sur.* Late Complications and Quality of Life after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(1):140–6.
14. *Tichelli A, Passweg J, Wójcik D i sur.* Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2008;93:1203–10.
15. *Baker K, Ness K, Steinberger J i sur.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplantation Survivor Study. Blood 2006;109(4):1765–72.
16. *Sanders J, Hoffmeister P, Woolfrey A i sur.* Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. Blood 2009;113(2):306–8.
17. *Sánchez-Ortega I, Canals C, Peralta T i sur.* Thyroid dysfunction in adult patients late after autologous and allogeneic blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47(2):296–8.
18. *Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns L, Weisdorf D, Majhail N.* Similar risks for hypothyroidism after allogeneic hematopoietic cell transplantation using TBI-based myeloablative and reduced-intensity conditioning regimen. Bone Marrow Transplant 2009;43:949–51.

19. *Savani BN, Koklanaris E, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett A.* Prolonged chronic GVHD is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(3):377–81.
20. *Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J.* Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. Pediatr Blood Cancer 2008;51:405–9.
21. *Rizzo J, Curtis R, Socié G i sur.* Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell. Blood 2009;113(5):1175–83.
22. *Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT i sur.* Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;35 (1):51–5.
23. *Choi M, Sun CL, Kurian S i sur.* Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. Cancer 2008;113(7):1580–7.
24. *Jain N, Pophali P, Klotz J i sur.* Repair of impaired pulmonary function is possible in very-long-term allogeneic stem cell transplantation survivors. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(2):209–13.
25. *Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S.* Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. Semin Hematol 2012;49(1):15–24.
26. *Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B i sur.* Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. Eur J Endocrinol 2013;170: 211–8.
27. *Sanders J, Buckner C, Amos C i sur.* Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. J Clin Oncol 1988;6(5):813–8.
28. *Sanders J, Hawley J, Levy W i sur.* Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood 1996;87(7):3045–52.
29. *Carter A, Robison L, Francisco L i sur.* Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Bone Marrow Transplant 2006;37(11):1023–9.
30. *Loren A, Chow E, Jacobsohn D i sur.* Pregnancy After Hematopoietic-cell Transplantation: A Report From the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(2):157–66.
31. *Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE i sur.* NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges-Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(12):1725–38.
32. *Letourneau J, Ebbel E, Katz P i sur.* Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer 2012; 118(7):1933–9.
33. *Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D.* Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. Reprod Biomed Online 2010;20(2):280–5.
34. *Castelo-Branco C, Rovira M, Pons F i sur.* The effect of hormone replacement therapy on bone mass in patients with ovarian failure due to bone marrow transplantation. Maturitas 1996;23(3):307–12.
35. *Majhail NS.* Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017; 10(4):220–7.

Vijest | News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi

organiziraju

5. HRVATSKI KONGRES O NUSPOJAVAMA PSIHOHARMAKA s međunarodnim sudjelovanjem

Vinkovci, Hotel Slavonija, 16. – 19. listopada 2019.

Kotizacije: specijalisti: 1.100,00 kn;
specijalizanti, psiholozi, soc. radnici, soc. pedagozi, farmaceuti: 900,00 kn;
med. sestre/tehničari: 700,00 kn;
studenti: 350,00 kn

Informacije: BTravel, d.o.o. Zagreb,
kontakt osoba: Goran Grbić, mob. 099 4926 679, goran.grbic@btravel.pro,
www: nuspojavepsihofarmaka2019.com

Liječ Vjesn 2019;141:134–137
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-18

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Abernethyjeva malformacija kao rijetka indikacija za transplantaciju jetre – prikaz bolesnice

Abernethy malformation as a rare indication for liver transplantation: Case report

Danko Mikulić[1]✉, Tomislav Bubalo[1], Darko Kučan[1], Tajana Filipec-Kanižaj[2], Anna Mrzljak[2], Ante Čizmić[3], Lucija Čizmić[4], Anita Škrtić[5], Vinko Vidjak[6], Stipislav Jadrijević[1], Branislav Kocman[1]

[1] Centar za transplantaciju solidnih organa i hepatobilijarnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur
[2] Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur
[3] Odjel za abdominalnu i torakalnu kirurgiju, Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[5] Odjel za kirurško patologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur
[6] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur

Deskriptori
PORTALNA VENA – anomalije;
TUMORI JETRE – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija, patologija; FOKALNA NODULARNA HIPERPLAZIJA – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija, patologija; JETRENA ARTERIJA – patologija;
TRANSPLANTACIJA JETRE

SAŽETAK. Abernethyjeva malformacija ili kongenitalna ageneza portalne vene (KAPV) rijetka je malformacija abdominalnoga splanhničkog venskog sustava. Dijagnoza se najčešće postavlja u dječjoj dobi i često je povezana s drugim malformacijama poput srčanih grešaka i poremećaja skeletnog sustava, kao i s tumorima jetre. Sama malformacija može se manifestirati u dva oblika. Kod tipa I portalna krv potpuno zaobilazi jetru te se gornja mezenterijska vena i lijenalna vena odvojeno (tip Ia) ili zajedno (tip Ib) dreniraju u donju šuplju venu, a u jetri ne postoje intrahepatalni portalni venski ogranci. Kod tipa II prisutan je parcijalni portokavalni *shunt* i portalna krv djelomično opskrbljuje jetru. Nema jedinstvenoga terapijskog pristupa za sve bolesnike s Abernethyjevom malformacijom, međutim, kod bolesnika sa simptomima jetrene bolesti (encefalopatija, loša funkcija jetre) te onih s tumorima jetre preporučuje se transplantacija jetre. U ovom radu prikazujemo Abernethyjevu malformaciju tipa Ib u 17-godišnje bolesnice kod koje se obradom kronične malaksalosti praćene bolima pod desnim rebrenim lukom pronašao neresektabilni tumor jetre te joj je uspješno obavljena ortotopna transplantacija jetre.

Descriptors
PORTAL VEIN – abormalities;
LIVER NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology, surgery; FOCAL NODULAR HYPERPLASIA – diagnostic imaging, pathology, surgery;
HEPATIC ARTERY – pathology;
LIVER TRANSPLANTATION

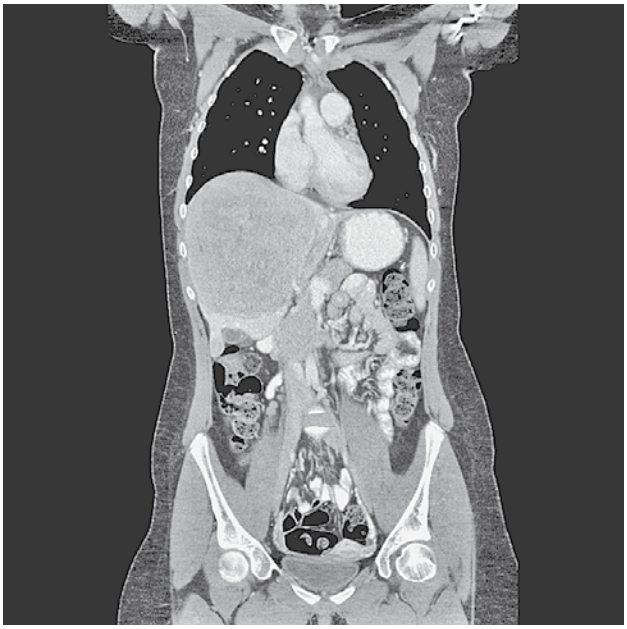
SUMMARY. Abernethy malformation or congenital agenesis of the portal vein (CAPV) is a rare malformation of the abdominal splanchnic venous system. This malformation is commonly found in children and is often associated with other malformations such as congenital cardiac anomalies and skeletal system disorders, as well as liver tumors. There are two types of Abernethy malformation. In type I, portal blood bypasses the liver completely, with the superior mesenteric vein and the splenic vein draining into the inferior vena cava separately (type Ia), or together (type Ib). There are no intrahepatic portal vein branches in the liver. Type II is a partial portocaval shunt in which portal blood partially supplies the liver. There is no unified therapeutic approach for all patients with Abernethy malformation, however, liver transplantation is recommended in patients with liver disease (encephalopathy, poor liver function) and those with liver tumors. In this case report we present a case of Abernethy type Ib malformation in a 17-year-old patient with chronic malaise and uper abdominal pain. During diagnostic work-up, an unresectable liver tumor was found and the patient was successfully treated with orthotopic liver transplantation.

Abernethyjeva malformacija ili kongenitalna ageneza portalne vene (KAPV) rijetka je malformacija abdominalnoga splanhničkog venskog sustava koju je prvi opisao John Abernethy 1793. g. našavši je pri obdukciji 10-mjesečne djevojčice.[1] Obično se dijagnosticira u dječjoj dobi i često je povezana s drugim malformacijama poput srčanih grešaka i poremećaja skeleta, kao i s tumorima jetre.[2–3] Tumori jetre koji se nalaze kod Abernethyjeve malformacije uključuju fokalnu nodularnu hiperplaziju, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, adenom, hepatoblastom i hepatocelularni karcinom.[4–6] Sama malformacija može se manifestirati u dva oblika. Kod tipa I portalna krv potpuno zaobilazi jetru te se gornja mezenterijska vena i lijenalna vena odvojeno (tip Ia) ili zajedno (tip Ib) dreniraju u donju šuplju venu, a u jetri ne postoje intrahepatalni portalni venski ogranci. Kod tipa II prisutan je parcijalni portokavalni *shunt* i portalna krv djelomično opskrbljuje jetru.[2–3] Klinička je slika varijabilna, a najčešći su simptomi encefalopatija, žutica, ubrzano zamaranje, bol pod desnim rebrenim lukom, cijanoza, kao i respiratorni simptomi povezani s hepatopulmo-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. D. Mikulić, Centar za transplantaciju solidnih organa i hepatobilijarnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb;
e-mail: danko.mikulic@zg.t-com.hr

Primljeno 7. ožujka 2018., prihvaćeno 18. travnja 2019.

nalnim sindromom koji je manifestacija plućnih arteriovenskih *shuntova*.[2,4,7–8] Iako se ovaj poremećaj može dijagnosticirati od prenatalne do odrasle dobi, danas je, zahvaljujući modernim slikovnim metodama (*imaging*), sve češća njegova rana dijagnoza, što je važno zbog znatnog broja bolesnika kod kojih se s vremenom razviju dobroćudni ili zloćudni tumori jetre. Nema jedinstvenoga terapijskog pristupa za sve bolesnike s Abernethyjevom malformacijom, međutim, kod bolesnika sa simptomima jetrene bolesti (encefalopatija, loša funkcija jetre) te onih s tumorima jetre preporučuje se transplantacija jetre.[9] U ovom radu prikazujemo Abernethyjevu malformaciju tipa Ib u 17-godišnje bolesnice kod koje se obradom kronične malaksalosti praćene bolima pod desnim rebrenim lukom pronašao neresektabilni tumor jetre te joj je uspješno obavljena ortotopna transplantacija jetre.

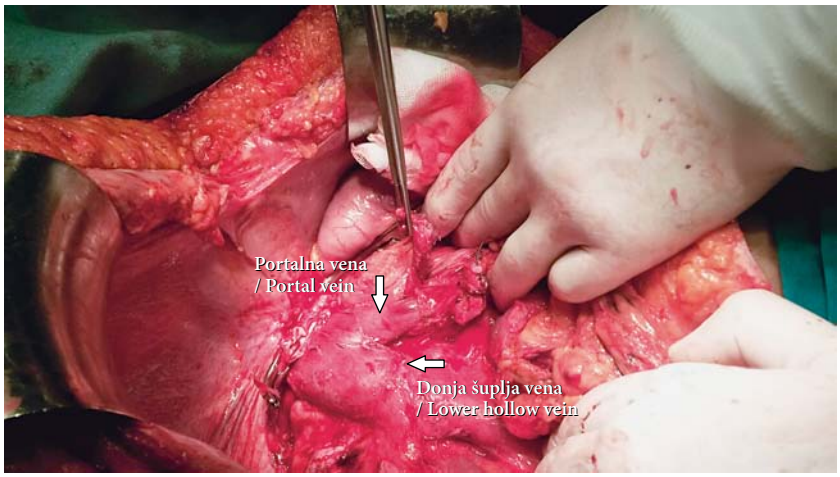


Slika 1. Prikaz jetre u frontalnoj ravnini uporabom višeslojne kompjutorizirane tomografije

Figure 1. Frontal multislice computed tomography scan of the liver

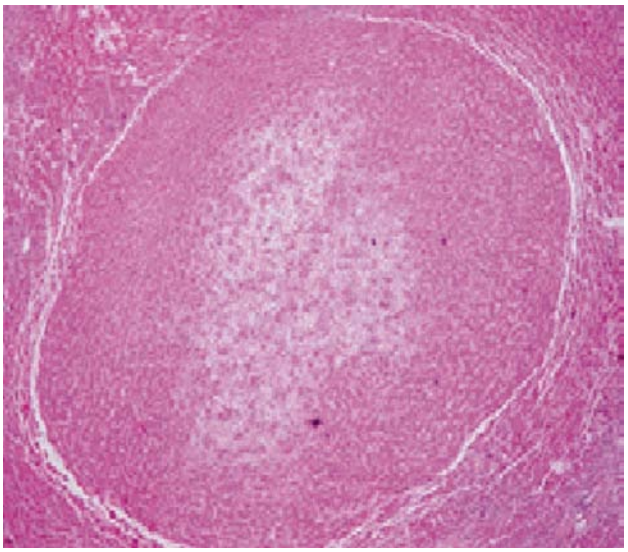
Prikaz bolesnice

17-godišnja djevojka javila se liječniku zbog opće slabosti, malaksalosti, gubitka koncentracije i slabijeg uspjeha u školi u trajanju od nekoliko mjeseci. Također se tužila na povremene boli pod desnim rebrenim lukom praćene osjećajem napuhanosti i mučninom. Zbog patološkog hepatograma (aspartat aminotransferaza 77 μ/L, alanin aminotransferaza 60 μ/L, gama-glutamiltransferaza 84 μ/L) obavljen je ultrazvuk trbuha (UZ) koji je pokazao tumorsku tvorbu jetre. Slijedila je detaljnija obrada (višeslojna kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonancija) koja je potvrdila postojanje slabije vaskularizirane tvorbe veličine 18 × 14 × 18 cm heterogene strukture što je zauzimala gotovo cijelu jetru (slika 1.). Perkutana biopsija pod kontrolom UZ-a upućivala je na adenom jetre. Zbog neresektabilnosti procesa postavljena je indikacija za transplantaciju jetre. Uobičajena prijetransplantacijska obrada nije pokazala znakove hepatopulmonalnog sindroma ni drugih malformacija. Bolesnica je u ožujku 2015. uvrštena na nacionalnu listu za transplantaciju jetre. Budući da nije riječ o standardnoj indikaciji za transplantaciju, Nacionalno povjerenstvo za transplantaciju odobrilo joj je poseban status tzv. nestandardne iznimke, što je rezultiralo odgovarajućom prioritizacijom na listi. Nakon pet mjeseci bolesnici je transplantirana jetra kadaveričnog donora. Donor je bila 38-godišnja moždano mrtva žena, s anoksičnim oštećenjem mozga nakon srčanog aresta. Kod donorice nije bilo drugih osobitosti. Pri eksploraciji primateljice nađena je agenezija portalne vene sa zajedničkim utokom gornje mezenterijske vene i lijenalne vene u donju šuplju venu (Abernethyjeva malformacija tipa Ib) (slika 2.). Najveći dio jetre, osim rubnih dijelova desnog i lijevoga jetrenog režnja, bio je zahvaćen tumorskom promjenom. Također, uočena je hipertrofija



Slika 2. Intraoperacijski prikaz Abernethyjeve malformacije tipa 1b

Figure 2. Intraoperative image of type 1b Abernethy malformation



Slika 3. Nodularna regenerativna hiperplazija
Figure 3. Nodular regenerative hyperplasia

jetrene arterije primateljice čija je širina bila u znatnom nerazmjeru s arterijom donorske jetre pa je arterijska anastomoza napravljena tako da je stijenka donorske arterije koso zarezana čime su širine lumena prilagođene. Ostale anastomoze bile su tipične. Odmah nakon završetka arterijske anastomoze registrirao se spazam donorske arterije, a intraoperacijski *doppler* pokazao je slabiji protok kroz jetrenu arteriju. Budući da zbog navedenog nerazmjera lumena donorske i primateljske arterije nije bilo mogućnosti za tehnički bolju arterijsku anastomozu, odmah poslije operacije pristupilo se digitalnoj suptrakcijskoj angiografiji i balonskoj dilataciji anastomoze čime se postigao bolji protok. Nakon zahvata uvedena je antikoagulacijska profilaksa kontinuiranom infuzijom heparina. Poslijetransplantacijski tijek komplicira se 3. i 10. postoperativni dan dvjema epizodama difuznog intraabdominalnog krvarenja pa su učinjene hemostaza i lavaža abdomena. U daljnjem tijeku postupno je došlo do normalizacije jetrenih nalaza te je bolesnica 30. dan nakon transplantacije otpuštena iz bolnice. Dvije godine poslije transplantacije bolesnica je bez tegoba, uredne funkcije presatka i dobrog protoka kroz jetrenu arteriju.

Definitivni patohistološki nalaz eksplantirane jetre odgovarao je nodularnoj regenerativnoj hiperplaziji (NRH) (slika 3.). Tvorba je bila promjera 18 cm multinodularnog uzorka sa žarištima displazije hepatocita niskog i visokog stupnja. U navedenoj promjeni, kao i u jetri nezahvaćenoj promjenom intrahepatalni portalni venski ogranci bili su odsutni.

Rasprava

Smatra se da tip I portosistemskog *shunta* nastaje kao posljedica pretjerane involucije paraduodenalnih vitelinih vena između četvrtog i osmog tjedna gestacije. Prirođeni ekstrahepatalni portokavalni *shuntovi* dijele se u dvije skupine. Kod tipa I prisutan je potpuni *shunt* i jetra uopće nije opskrbljena portalnom krvlju (KAPV). Pri tipu II prisutan je djelomični *shunt*, a jetra uz arterijsku prima i portalnu krvnu opskrbu. KAPV se dalje dijeli na tip Ia u kojeg se gornja mezenterijska vena i lijenalna vena odvojeno ulijevaju u donju šuplju venu i tip Ib kod kojeg se spajaju i imaju zajedničko ušće.[2–3] Premda su iznimno rijetki, danas se portosistemski *shuntovi*, zahvaljujući mogućnostima modernih dijagnostičkih slikovnih metoda, otkrivaju sve ranije. Rano otkrivanje bitno je zbog negativnih učinaka samog *shunta* na različite organe, a posebno zbog mogućeg razvoja različitih lezija u jetri tijekom djetinjstva.[10] Kobayashi i sur. u svojem pregledu 136 bolesnika s prirođenim ekstrahepatalnim portosistemskim *shuntom* navode da je pri dijagnozi u 55 (43%) bolesnika bila prisutna tumorska patologija u jetri, koja je u njih 83,6% bila dobroćudna.[11] Jedno od objašnjenja jest da se tumori javljaju u područjima s lošom perfuzijom zbog manjka portalne venske krvi, dok drugi smatraju da je odsutnost hepatotropnih čimbenika (inzulin, glukagon) u jetri kod KAPV-a glavni etiološki čimbenik nastanka nodularnih lezija.[12–13] Takve lezije mogu biti dobroćudne (adenomi, fokalna nodularna hiperplazija, nodularna regenerativna hiperplazija) ili zloćudne (hepatoblastom, hepatocelularni karcinom).[5–6,14–16] Liječenje kongenitalnih ekstrahepatalnih portosistemskih *shuntova* uključuje različite metode, od kirurškog ili radiološkog zatvaranja *shunta* (ponajprije kod tipa II) preko resekcije pa sve do transplantacije jetre. Prva transplantacija jetre kod djeteta s Abernethyjevim sindromom učinjena je 1990.[17] Postojanje same vaskularne malformacije nije indikacija za transplantaciju, nego su to najčešće tumori jetre, hepatopulmonalni sindrom, hiperamonijemija i portalna encefalopatija.[9,18–20] U naše bolesnice tumorska promjena u jetri bila je neresektabilna pa nije bilo druge opcije osim transplantacije jetre, no kod resektabilnih tumora potrebno je imati na umu da i nakon resekcije bolesnici imaju povišen rizik od razvoja tumora u preostaloj jetri.[21]

Nodularna regenerativna hiperplazija patološki je proces kod kojeg je prisutna difuzna mikronodularna transformacija jetre što nastaje kao posljedica portalne venopatije u jetri. Smatra se da je za patogenezu ključna kronična ishemija uzrokovana promjenama na malim portalnim ograncima zbog čega dolazi do hiperplazije otočića s očuvanom arterijskom opskrbom. Ishemija dovodi do atrofije i kompenzacijske hiperplazije te nastanka regenerativnih nodula. Premda se, za razliku od adenoma jetre, NRH općenito ne smatra premalignom lezijom, u novije vrijeme sve je više dokaza da je ipak moguća povezanost u patogenezi NRH i hepatocelularnog karcinoma.[22–23] Na to upućuje i hi-

stološki nalaz kod naše bolesnice gdje su nađena žarišta niskog i visokog stupnja displazije hepatocita. Za razliku od ostalih dosad opisanih slučajeva transplantacije jetre kod Abernethyeva sindroma gdje su primarna indikacija bili adenom jetre, hepatoblastom ili hepatocelularni karcinom, ovo je, prema našim saznanjima, prvi slučaj gdje je indikacija bila lokalizirana neresektabilna nodularna regenerativna hiperplazija.[18–20]

Osim venskih malformacija koje mogu biti kirurški izazov kod transplantacije jetre, važno tehničko-kirurško obilježje KAPV-a jest i hipertrofija jetrene arterije koja nastaje kao posljedica odsutnosti utoka portalne krvi u jetru i može biti razlog tehničkih teškoća pri kreiranju anastomoze s donorskom arterijom.[24]

Zaključak

U zaključku naglašavamo da je transplantacija jetre terapijska opcija za bolesnike s Abernethyjevim sindromom, osobito kod bolesnika sa znakovima jetrene insuficijencije ili neresektabilnim tumorima jetre. Osim rješavanja navedenih problema, na taj se način izbjegava opasnost od stvaranja novih jetrenih tumora.

Autori rade u ustanovi KB Merkur, Klinici za dječje bolesti Zagreb i na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. ***Rad je napisan u KB Merkur.***

LITERATURA

1. *Abernethy J.* Account of two instances of uncommon formation, in the viscera of the human body. Phil Trans R Soc Lond 1793;83:59–66.
2. *Howard ER, Davenport M.* Congenital extrahepatic portocaval shunts – the Abernethy malformation. J Pediatr Surg 1997;32:494–7.
3. *Morgan G, Superina R.* Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. J Pediatr Surg 1994;29: 1239–41.
4. *Witters P, Maleux G, George C i sur.* Congenital veno-venous malformations of the liver: widely variable clinical presentations. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:390–4.
5. *Kudo M.* Hepatic nodular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological and clinical aspects. J Gastroenterol 2003;38:308–10.
6. *Takagaki K, Kodaira M, Kuriyama S i sur.* Congenital absence of the portal vein complicating hepatic tumors. Intern Med 2004;43:194–8.
7. *Wakamoto H, Manabe K, Kobayashi H, Hayashi M.* Subclinical portal-systemic encephalopathy in a child with congenital absence of the portal vein. Brain Dev 1999;21:425–8.
8. *Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Baracat J, Ribeiro JD.* Abernethy malformation: One of the etiologies of hepatopulmonary syndrome. Pediatr Pulmonol 2002;34:391–4.
9. *Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T i sur.* Congenital absence of the portal vein and role of liver transplantation in children. J Pediatr Surg 2001;36:1026–31.
10. *Hu GH, Shen LG, Yang J, Mei JH, Zhu YF.* Insight into congenital absence of the portal vein: is it rare? World J Gastroenterol 2008;14:5969–79.
11. *Kobayashi N, Niwa T, Kirikoshi H i sur.* Clinical classification of congenital extrahepatic portosystemic shunts. Hepatol Res 2010;40:585–93.
12. *Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG i sur.* The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg Gynecol Obstetr 1973;137:179–99.
13. *Kondo F.* Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. J Gastroenterol Hepatol 2001;16: 1319–28.
14. *Koizumi J, Yamashita T, Dowaki S i sur.* Hepatobiliary and pancreatic: Hepatic adenoma, focal nodular hyperplasia and congenital absence of the portal vein. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:619.
15. *Grazioli L, Alberti D, Olivetti I i sur.* Congenital absence of portal vein with nodular regenerative hyperplasia of the liver. Eur Radiol 2000;10:820–5.
16. *Tanaka Y, Takayanagi M, Shiratori Y i sur.* Congenital absence of portal vein with multiple hyperplastic nodular lesions in the liver. J Gastroenterol 2003;38:288–94.
17. *Woodle ES, Thistlethwaite JR, Emond JC i sur.* Successful hepatic transplantation in congenital absence of recipient portal vein. Surgery 1990;107:475–9.
18. *Wojcicki M, Haagsma EB, Gouw ASH, Siooff MJ, Porte RJ.* Orthotopic liver transplantation for portosystemic encephalopathy in an adult with congenital absence of the portal vein. Liver Transpl 2004;10:1203–7.
19. *Sanada Y, Mizuta K, Kawano Y i sur.* Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein. Transplant Proc 2009;41:4214–9.
20. *Soejima Y, Taguchi T, Ogita K i sur.* Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation for a child with congenital absence of the portal vein. Liver Transpl 2006;12: 845–9.
21. *Scheuermann U, Foltys D, Otto G.* Focal nodular hyperplasia precedes hepatocellular carcinoma in an adult with congenital absence of the portal vein. Transpl Int 2012;25:e67–8.
22. *Shimamatsu K, Wanless IR.* Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy and nodular hyperplasia in human liver. Hepatology 1997;26:343–50.
23. *Manzia TM, Gravante G, Di Paolo D i sur.* Liver transplantation for the treatment of nodular regenerative hyperplasia. Dig Liver Dis 2011;43:929–34.
24. *Brasoveanu V, Ionescu MI, Grigorie R i sur.* Living donor liver transplantation for unresectable liver adenomatosis associated with congenital absence of portal vein: a case report and literature review. Am J Case Rep 2015;16:637–44.

Liječ Vjesn 2019;141:138–145
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-19

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Prvi slučaj perkutane epikardijalne ablacije ventrikularne tahikardije u bolesnika s neishemijskom bolesti srca u našoj zemlji

The first case of epicardial ablation of ventricular tachycardia in a patient with non-ischemic cardiomyopathy in our country

Vedran Velagić, Davor Puljević, Borka Pezo-Nikolić, Mislav Puljević, Davor Miličić

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
VENTRIKULSKA TAHIKARDIJA – etiologija, patofiziologija, liječenje; MIOKARDITIS – komplikacije; KARDIOMIOPATIJE – dijagnostički slikovni prikaz, patofiziologija; DISFUNKCIJA LIJEVE KLIJETKE – patofiziologija, dijagnostički slikovni prikaz; ELEKTROFIZIOLOŠKE KARDIOLOŠKE TEHNIKE – metode; KATETERSKA ABLACIJA – metode; ENDOKARD – patofiziologija; PERIKARD – patofiziologija; MAPIRANJE EPIKARDA – metode; IMPLANTIRANI KONVERTER-DEFIBRILATORI; MAGNETSKA REZONANCIJA – metode; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. Od 2012. u nas se uspješno provode procedure endokardijalne ablacije u bolesnika sa strukturnom bolesti srca i ventrikularnim aritmijama. Riječ je o kompleksnim elektrofiziološkim procedurama kojima se koristimo u liječenju električne oluje ili pri repetitivnim uključivanjima kardioverterskog defibrilatora. Međutim, kod dijela bolesnika endokardijalna ablacija nije uspješna budući da se ključni supstrat aritmije nalazi subepikardijalno. Prikazujemo 20-godišnjeg bolesnika koji je preživio izvanbolnički arest, uzrokovan ventrikularnom fibrilacijom (VF) u sklopu preboljenog miokarditisa. Širokom kardiološkom obradom isključen je drugi uzrok aritmije, a magnetskom rezonancijom utvrđen je supstrat u obliku subepikardijalnih ožiljnih zona u lijevom ventrikulu. Bolesniku je ugrađen kardioverterski defibrilator, no usprkos većem broju linija antiaritmičke terapije i dalje su bili učestali recidivi VF-a. Stoga je učinjena kombinirana perkutana endokardijalna/epikardijalna procedura, nakon koje bolesnik više nije imao recidiva aritmije. Zbog velike kompleksnosti epikardijalne ablacije dosad smo ovakve bolesnike morali referirati kolegama u inozemnim centrima, što odsad više nije nužno.

Descriptors
TACHICARDIA, VENTRICULAR – etiology, physiopathology, therapy; MYOCARDITIS – complications; CARDIOMYOPATHIES – diagnostic imaging, physiopathology; VENTRICULAR DYSFUNCTION, LEFT – diagnostic imaging, physiopathology; ELECTROPHYSIOLOGIC TECHNIQUES, CARDIAC – methods; CATHETER ABLATION – methods; ENDOCARDIUM – physiopathology; PERICARDIUM – physiopathology; EPICARDIAL MAPPING – methods; DEFIBRILLATORS, IMPLANTABLE; MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. Since 2012 we have successfully implemented endocardial ablation procedures in patients with structural heart disease and ventricular arrhythmias. These are complex electrophysiological procedures that are used to treat electric storms or repetitive discharges of cardioverter-defibrillators. However, in one part of the patients endocardial ablation is unsuccessful, since the key substrate of arrhythmia is subepicardial. We report a 20-year-old patient who has survived out-of-hospital arrest, caused by ventricular fibrillation (VF) in the setting of myocarditis. Extensive cardiac work-up did not show any pathology, however cardiac magnetic resonance found subepicardial scarring zones in the left ventricle as the primary cause of arrhythmia. The patient was implanted with a cardioverter-defibrillator, but in spite of several lines of antiarrhythmic therapy there were still frequent recurrent VFs. Therefore, a combined percutaneous endo/epi procedure was performed, after which the patient had no recurrence of arrhythmia. Due to the great complexity of epicardial ablation, so far these patients have been refered to colleagues in foreign centers, which is no longer the case.

Unatrag nekoliko godina kardiološke elektrofiziološke procedure uzimaju sve veći zamah u našoj zemlji pa trenutačno postoji nekoliko centara u kojima se provode i najkompliciraniji postupci ablacije kompleksnih srčanih aritmija.[1] Od 2012. godine, kada je u nas učinjena prva uspješna ablacija ventrikularne tahikardije (VT) u strukturnoj bolesti srca s pomoću 3D anatomskog mapiranja, sve više bolesnika biva podvrgnuto ovakvim zahvatima.[2] Riječ je o perkutanim endokardijalnim postupcima radiofrekventne (RF) ablacije, odnosno modifikacije supstrata radi prevencije recidiva ventrikularnih aritmija, odnosno repetitivnih uključivanja implantiranih kardioverterskih defibrilatora (ICD) te liječenja električne oluje. Međutim, katkad je podrijetlo fokalne tahikardije ili ključni dio kritičnog istmusa (ili čak cijelog kruga aritmije) ventrikularne tahikardije duboko u mezokardu ili čak subepikardijalno. Ovaj se supstrat ne može identificirati i ablirati standardnim endokardijalnim pristupom. U tim je slučajevima epikardijalni pristup mapiranju i ablaciji ključan za uspješno izlječenje bolesnika.[3] Budući da se radi o najkompleksnijim kardiološkim procedurama, koje se dosad nisu izvodile u našoj zemlji, ovakve je bolesnike bilo nužno slati u inozemstvo, što je bio znatan medicinsko-ekonomski teret za naše društvo.

Epikardijalni pristup uglavnom se rabi u drugom aktu nakon neuspješne endokardijalne ablacije, no sve više centara već u prvom aktu izvodi kombinirani endo/epi pristup.[4] Važnost epikardijalnog supstrata ventrikularne tahikardije (VT) prvi je put opisana za Chagasovu bolest u kojoj do 70% bolesnika ima

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. V. Velagić, https://orcid.org/0000-0001-5425-5840
Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: vvelagic@gmail.com

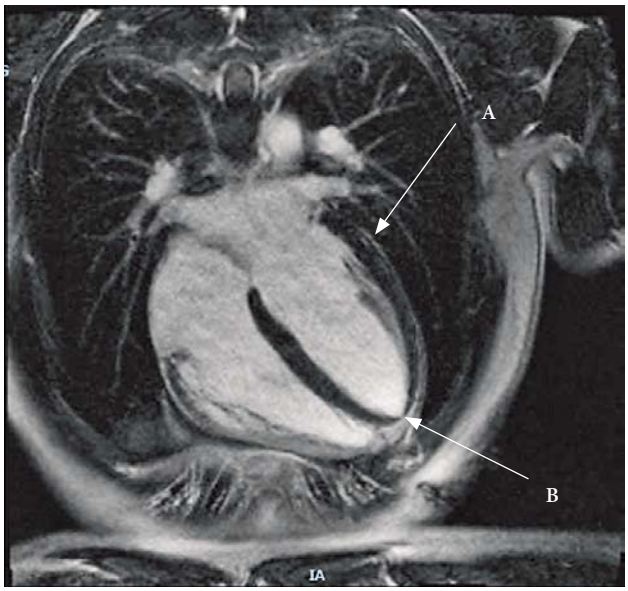
Primljeno 14. srpnja 2018., prihvaćeno 18. travnja 2019.

subepikardijalnu zahvaćenost.[5] U posljednje vrijeme epikardijalni supstrat sve se više prepoznaje u bolesnika s neishemijskom kardiomiopatijom (CMP), aritmogenom displazijom desnog ventrikula (ARDV), pa i u bolesnika s preboljenim transmuralnim infarktom miokarda te idiopatskim formama ventrikularnih aritmija. Bolesnici s ishemijskom bolesti srca imaju veće zone endokardijalnog ožiljka u odnosu prema epikardijalnomu, a ožiljne su promjene vezane uz specifičan koronarni teritorij. U tercijarnim centrima čak do 10% postinfarktnih bolesnika treba epikardijalnu ablaciju te je uočeno da inferiorni infarkti češće imaju epikardijalni supstrat od anteriornih.[6] U bolesnika s neishemijskom kardiomiopatijom pažljivo epikardijalno elektroanatomsko mapiranje često otkriva veće zone niske voltaže koje odgovaraju miokardijalnom ožiljavanju. Epikardijalni ožiljak veći je od endokardijalnoga te ima tipičnu distribuciju – uglavnom se radi o bazolateralnim zonama u blizini mitralnog anulusa. Zahvaćenost epikarda može se procijeniti udešavanjem voltažnih parametara za vrijeme endokardijalnog mapiranja i uporabom unipolarnih elektrograma.[7] Epikardijalni pristup i ablacija češće su potrebni u bolesnika s dilatativnom, neishemijskom bolesti srca nego kod onih nakon infarkta miokarda.[8] Nadalje, i u bolesnika s ARDV-om postoji epikardijalna predilekcija aritmogenog supstrata. Ovdje je također epikardijalno ožiljavanje ekstenzivnije nego endokardijalno te je često nedohvatljivo endokardijalnoj ablaciji, premda se radi o tankim strukturama desne strane srca.[9] U nedavnom izvještaju najveća prevalencija epikardijalnog VT-a bila je u ARDV-u (41%), dok je u neishemijskom CMP-u nešto rjeđa (35%), a u ishemijskoj bolesti srca iznosi oko 16%.[10] Glede idiopatskih VT-a iz izlaznog trakta ventrikula, u određenog broja bolesnika epikardijalni supstrat može se dohvatiti kroz venski sustav srca (distalne grane koronarnog sinusa), no ako ovaj pristup ne uspije, perkutano epikardijalno mapiranje ostaje kao vijabilna opcija.[11]

Prikaz bolesnika

Radilo se o 20-godišnjem muškarcu koji nije imao prijašnje znatne anamneze te je bio potpuno zdrav. Obiteljska anamneza bila je opterećena ranom koronarnom bolesti u više članova obitelji. Pred kraj 2016. godine doživio je izvanbolnički arest te je reanimiran od obitelji do dolaska hitne medicinske pomoći koja je ustanovila ventrikularnu fibrilaciju (VF). Bolesnik je uspješno jednokratno defibriliran nakon čega dolazi do oporavka spontane cirkulacije, no bez oporavka svijesti pa je primljen u regionalnu bolnicu uz zbroj od 3 boda prema Glazgovskoj ljestvici za procjenu kome (engl. *Glasgow Coma Scale* – GCS). Pri dolasku u bolnicu bolesnik je spontano disao uz prisutne intermitentne fleksorne spazme i povremeni opistotonus. Obavljen je MSCT mozga koji je bio uredan, odnosno nije došlo do razvoja edema mozga nakon reanimacije. U regionalnoj bolnici dolazi do recidiva VT/VF-a te je defibrilacija bila nužna još 4 puta. Nakon stabilizacije kliničkog statusa bolesnik se premješta u našu ustanovu u Zavod za intenzivnu medicinu Klinike za internu medicinu. Ondje je proveden postupak terapijske hipotermije s pomoću hemodijaliznog uređaja uz sedaciju i miorelaksaciju kao što je već opisano.[12] Nakon 24 sata hipotermije ukinute su sedacija i miorelaksacija te je za nekoliko dana došlo do potpunoga neurološkog oporavka bolesnika. Prvi ehokardiografski pregled pokazao je lijevu klijetku (LK) koja je bila održane veličine i debljine stijenka, a funkcija je bila granična na račun blagog hipokontraktiliteta svih stijenka, ejekcijska frakcija prema 2D procjeni bila je oko 50%. Bolesnik je bio bez daljnjih aritmoloških incidenata pa je premješten u našu Kliniku. Ovdje su učinjene opsežna neinvazivna i invazivna kardiološka obrada. Koronarografski nalaz bio je uredan, kao i 12-kanalni EKG – nije bilo znakova primarno električnih bolesti srca (Brugadin sindrom, sindrom dugog ili kratkog QT-intervala, sindrom rane repolarizacije itd.). Elektrofiziološkom studijom isključeno je postojanje akcesornog puta, no tijekom studije bilježi se intermitentno produljen QTc-interval, do 520 ms. Ajmalinskim testom isključen je Brugadin sindrom, a u terapiju je uveden beta-blokator. Pri telemetrijskom praćenju bilježe se kraće i dulje epizode polimorfnoga nepostojanog VT-a koje su bile asimptomatske. Nadalje, učinjena je magnetska rezonancija (MR) srca uz primjenu gandolinija, kojom su verificirane normalna veličina i funkcija svih četiriju srčanih klijetka uz ejekcijsku frakciju LK od 65% bez regionalnih smetnja kontraktiliteta. No ipak, nađena je uska linearna zona subepikardijalne imbibicije apikalno i lateralno u bazalnoj i srednjoj trećini, koja ponajprije odgovara stanju nakon miokarditisa (slika 1.). Nakon MR-a srca ugrađen je jednokomorski implantabilni kardioverterski defibrilator (ICD). Bolesnik je početkom 2017. u dobru općem stanju otpušten kući s preporukom nastavka terapije propranololom (3 × 40 mg). Na EKG-u se više nije bilježio produljeni QT-interval.

U tjednu nakon otpusta bolesnik je imao recidive sinkope uz višekratno opravdano uključivanje ugrađenoga kardioverterskog defibrilatora zbog ventrikularne fibrilacije (slika 2.). Ponovo je hospitaliziran u našoj Klinici te je povišena doza propranolola, na što dolazi do redukcije ektopije i za nekoliko dana nema recidiva VF-a. Osim toga, uvedena je nadoknada kalija i magnezija da bi se serumske vrijednosti održale blizu gornjih granica. Nakon drugog otpusta iz naše Klinike ponovo dolazi do recidiva VF-a i multiplih šokova, što nalaže novu hospitalizaciju i uvođenje peroralnog meksiletina, a poslije i amiodarona. Nažalost, unatoč svoj antiaritmičkoj terapiji ponovo dolazi do recidiva

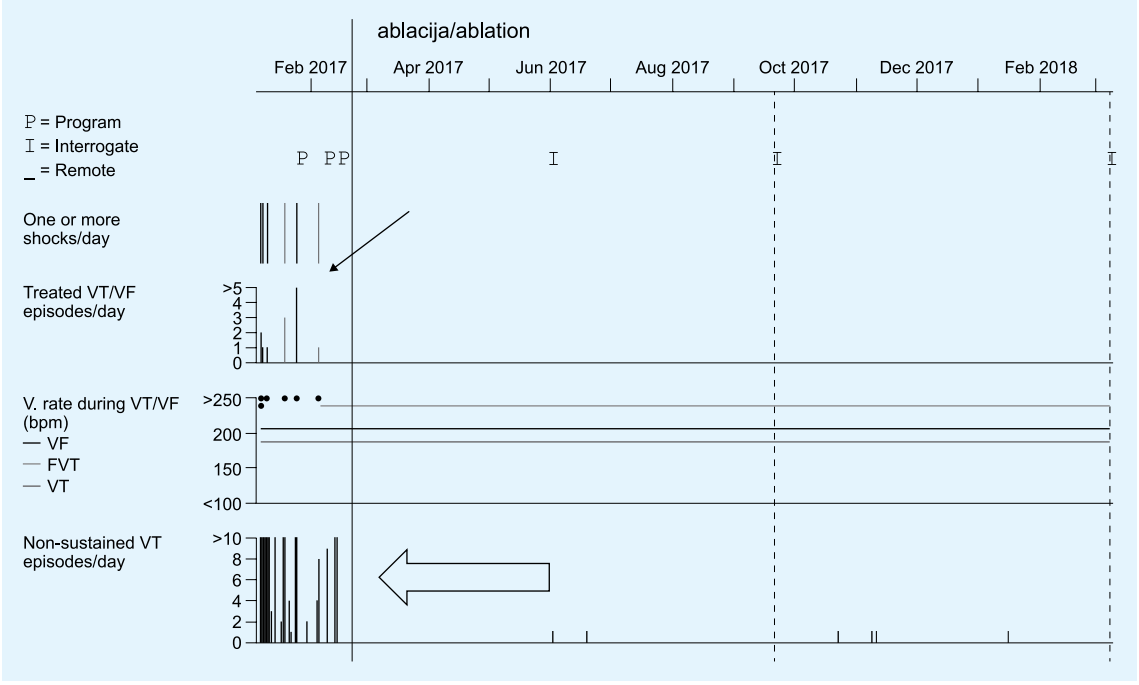


Slika 1. Magnetska rezonancija srca. Zapazite zone kasne imbibicije subepikardijalno na bazalnoj lateralnoj stijenci lijevog ventrikula (A) te na apeksu LV-a

Figure 1. Cardiac magnetic resonance. Please note the subepicardial late enhancement areas on basal lateral wall of the left ventrikle (A) and on the LV apex (B)

VF-a pa je bolesnik četvrti put hospitaliziran u našoj Klinici. S obzirom na jasnu neefektivnost medikamenata, indicirani su invazivno liječenje, elektrofiziološka studija i RF ablacija. Međutim, radilo se o neishemijskoj bolesti srca, najvjerojatnije stanju nakon preboljenog miokarditisa s epikardijalnim supstratom prema nalazu MR-a srca. Budući da standardni postupci endokardijalne ablacije ne bi imali željeni učinak, odlučili smo se za perkutano endokardijalno/epikardijalno mapiranje i ablaciju, nakon što smo bolesnika i obitelj upoznali s potencijalnim opasnostima i prednostima navedenog zahvata.

Procedura je provedena u elektrofiziološkoj sali za kateterizaciju srca, u općoj anesteziji uz invazivno mjerenje arterijskog tlaka i centralni venski pristup. Budući da perkutana epikardijalna ablacija nosi znatan rizik od teških komplikacija koje nalažu hitno kardiokirurško zbrinjavanje (perforacija ventrikula, lezija koronarne arterije, tamponada itd.),[10] operativno je polje pripremljeno za hitnu torakotomiju, a kardijalni je kirurg zajedno s ostalim osobljem i instrumentarijem bio na raspolaganju tijekom cijelog zahvata. Supksifoidni pristup postignut je kao što je opisano,[5] uporabom Tuohyjeve igle pod kontrolom dijaskopije i



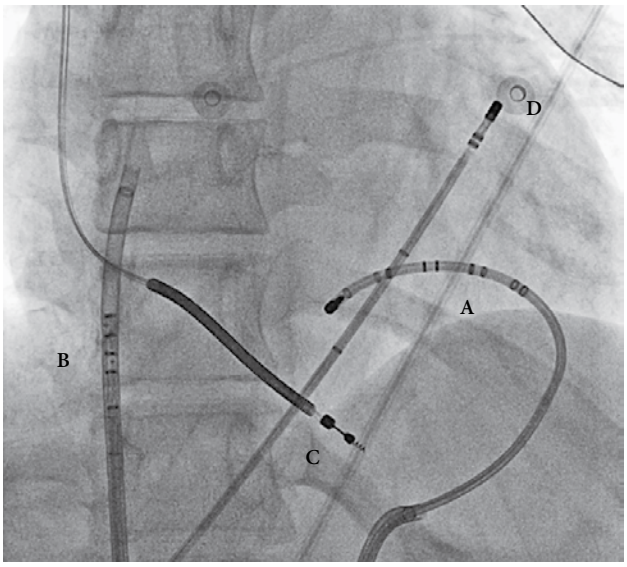
Slika 2. Ispis s posljednje kontrole kardioverterskog defibrilatora. Inicijalno mnogo epizoda VT/VF-a s opravdanim uključivanjem uređaja unatoč antiaritmicima (tanka strjelica). Nakon ablacije (okomita linija) vidi se da je bolesnik bez ventrikularnih aritmija u periodu praćenja više od godinu dana. Zapazite i znatnu redukciju nepostojanih ventrikularnih aritmija nakon ablacije (debela strjelica)

Figure 2. Print from the last cardioverter-defibrillator follow-up. Initially there are many episodes of VT/VF with adequate ICD discharges despite antiarrhythmic drug therapy (thin arrow). After ablation (vertical line) the patient did not have ventricular arrhythmias in the one year follow-up. Please note the significant reduction of non-sustained ventricular arrhythmias after ablation (thick arrow)



Slika 3. Tuohyjeva igla. Originalno zamišljena za epiduralnu punkciju. Zapazite blago savijen vršak koji smanjuje mogućnost ozljede ventrikula pri napredovanju igle

Figure 3. Tuohy needle. Originally designed for epidural puncture. Please note a slightly bent tip that reduces the chance of ventricular injury when introducing the needle



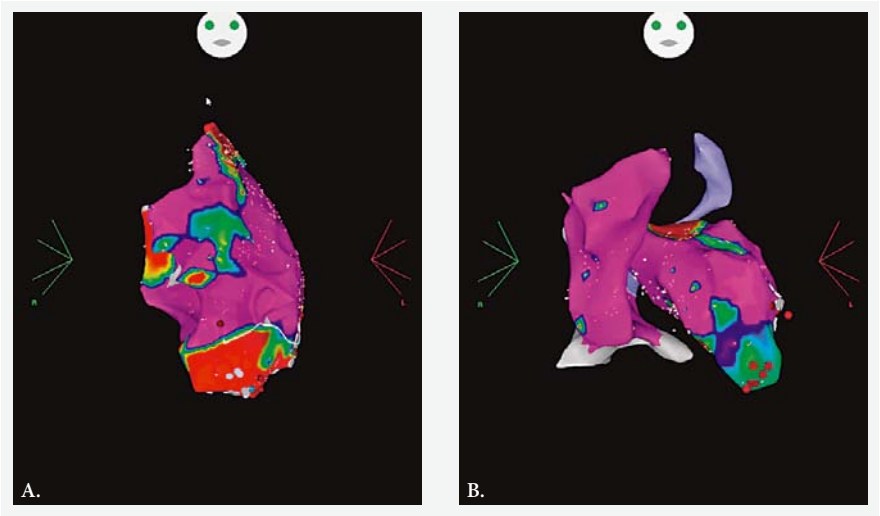
Slika 4. RDG slika. A. Dekapolarni mapirajući kateter nalazi se u perikardu oko lijeve klijetke, B. duga uvodnica u desnom atriju kroz koju prolazi multipolarni kateter, C. elektroda kardioverterskog defibrilatora u desnoj klijetki i D. ablacijski kateter eksteriorno na površini prsnog koša

Figure 4. X-ray image. (A) The decapolar mapping catheter is located in the pericardium around the left ventricle, (B) the long sheath is in the right atrium through which the multi-polar catheter is introduced, (C) the cardioverter-defibrillator electrode in the right ventricle and (D) the ablation catheter is on the chest surface

malih injekcija kontrasta (slika 3.). Poslije „suhe" punkcije perikarda preko duge žice u perikardijalni je prostor uvedena standardna uvodnica 8F. Nakon što je potvrđeno da je punkcija bila nekomplicirana krvarenjem (aspiracija uvodnice u perikardu), izvedena je punkcija desne femoralne arterije i vene radi endokardijalnog mapiranja desnog i lijevog ventrikula. Za vrijeme endokardijalnog mapiranja u lijevom ventrikulu bolesnik je hepariniziran s ciljnim aktiviranim vremenom zgrušavanja (ACT) od 250 do 300 s. Dok je kateter bio u arterijskoj cirkulaciji, ACT je određivan intermitentno svakih 20 – 30 min uz dodatne boluse heparina. Budući da je primarna aritmija bila VF, a ne monomorfni VT, nije proveden indukcijski protokol prije, a ni poslije ablacije. Također, interogacijom kardiovertera nije nađena ventrikularna ekstrasistola koja bi bila konzistentan okidač za VF. Tijekom zahvata nije bilo ni znatne spontane ventrikularne ektopije koja bi bila cilj za ablaciju.

Prvo je dekapolarnim upravljivim kateterom (DecaNav, Biosense Webster, SAD) formirana 3D epikardijalna mapa LK uz notiranje ožiljka (zone niske voltaže < 1,5 mV) i patoloških potencijala (kasni, frakcionirani, abnormalni) koji su supstrat za aritmiju (slika 4.). Navedene zone nađene su pretežno apikolateralno na epikardijalnoj površini LK. Nakon epikardijalnog mapiranja formirana je endokardijalna mapa lijeve i desne klijetke, i to retrogradnim pristupom kroz aortalnu valvulu te kroz koronarni sinus s pomoću ablacijskog katetera promjera 3,5 mm (Thermocool, Smarttouch, Biosense Webster, SAD) i posebnoga multipolarnog katetera (Pentaray NAV, Biosense Webster, SAD).

I endokardijalno u apeksu LK nađena je manja zona granične voltaže (0,5 – 1,5 mV) s prisutnim patološkim potencijalima (slika 5.). Pošto je učinjeno detaljno endo/epi mapiranje, s notiranjem potencijalnog supstrata za aritmiju, pristupilo se ablaciji, odnosno modifikaciji supstrata aritmije. Prvo je provedena endokardijalna ablacija s 40 W, 30 mL irigacije tijekom 30 – 60 sekunda uz stalno praćenje pada impedancije (ciljno pad od 10 oma) na svim prije označenim patološkim zonama. Zatim je učinjena nešto opsežnija epikardijalna ablacija s 35 W, 30 mL irigacije, također po 30 – 60 sekunda na svakoj prije definiranoj točki (slika 4.) uz redovito aspiriranje tekućine iz perikarda. Prije ablacije obavljena je koronarografija da bi se potvrdila odsutnost magistralnih koronarnih arterija u zoni ablacije. Nakon kompletne modifikacije supstrata izvađeni su endovaskularni kateteri i kateter iz perikardijalnog prostora. Dren je u perikardu ostavljen sljedeća 24 sata te je izvađen pošto je ehokardiografski isključeno nakupljanje perikardijalnog izljeva. Procedura i postproceduralni tijek prošli su bez komplikacija. U daljnjem tijeku bolesnik je bio bez recidiva aritmije pa je u dobru općem stanju otpušten kući. Sljedeća kontrola kardiovertera obavljena je 3 mjeseca nakon otpusta. Budući da više nisu zabilježene trajne ventrikularne aritmije, a došlo je i do izrazite redukcije nepostojanih VT-a, iz terapije su isključeni antiaritmici, bolesnik je ostao samo na propranololu. U daljnjim kontrolama (posljednja u ožujku 2018.) više nije bilo malignih aritmija pa tako ni uključivanja uređaja (slika 2.). Zaključno, nakon > 1 godine praćenja od ablacije nema recidiva VT/VF-a bez specifične antiaritmičke terapije, a bolesnik je odlična funkcionalnog



Slika 5. Elektroanatomska mapa – antero-posteriorne projekcije. A. Epikardijalna lijeve klijetke. B. Endokardijalni prikaz lijevog i desnog ventrikula i koronarnog sinusa. Zapazite mnogo veću površinu ožiljka (crveno) na epikardijalnoj mapi u odnosu prema manjoj, tzv. graničnoj zoni (plavo, zeleno) endokardijalno. Ljubičasta boja označava normalan miokard

Figure 5. Electroanatomical map - antero-posterior projection. A) Epicardial left ventricle B) Endocardial representation of right and left ventricle and coronary sinus. Please note a much larger surface of the scar (red) on the epicardial map, compared to the smaller scar border zone (blue, green) on the endocardial surface. Purple color is normal myocardium

statusa, bez ikakvih tegoba, praktički uredna kontrolnog ehokardiografskog nalaza.

Rasprava

Posljednji dokument koji se bavi liječenjem ventrikularnih aritmija publicirala su 2017. godine američka kardiološka društva (engl. *Heart Rhythm Society* – HRS), dok su smjernice Europskoga kardiološkog društva (ESC) koje govore o navedenoj temi objavljene 2 godine prije te sadržavaju neke bitne razlike.[13,14] Kada govorimo o kateterskoj ablaciji (CA) ventrikularnih aritmija u strukturnoj bolesti srca, njezina prednost u obliku takozvanih čvrstih ishoda, odnosno mortaliteta zasad je dokazana samo u električnoj oluji.[15] Europske i američke smjernice to su prepoznale tako da kateterska ablacija u električnoj oluji ima indikaciju klase I. u oba dokumenta. Drugačija je situacija u bolesnika s recidivima ventrikularnih aritmija i šokovima ICD-a, koji ne zadovoljavaju kriterij električne oluje (≥ 3 šoka u 24 sata). Više randomiziranih studija u ovoj populaciji, kao što su SMASH VT, VTACH i novija VANISH Trial, nije uspjelo dokazati da se kateterskom ablacijom postiže niža stopa mortaliteta u odnosu prema medikamentnoj antiaritmičkoj terapiji (AAD).[16–18] Postoje jasni dokazi da broj šokova ICD-a korelira s lošijim preživljenjem,[19] no redukcija broja šokova s pomoću ablacije nije se uspjela preslikati na redukciju mortaliteta. Nasuprot tomu, retrospektivna analiza Buncha i suradnika na > 2000 bolesnika pokazala je jasno sniženje stopa mortaliteta i smanjenje broja hospitalizacija zbog srčanog zatajenja nakon kateterske ablacije u odnosu prema medikamentnoj terapiji.[20] Randomizirane studije uključile su premalen broj bolesnika (< 250 bolesnika po studiji), odnosno imaju premalenu snagu da bi dokazale poboljšanje ukupnog preživljenja, što je utvrdila i recentna metaanaliza.[21] S druge strane, postoje čvrsti dokazi da kateterska ablacija, u odnosu prema medikamentnoj terapiji, uspješnije sprječava recidive VT-a pa tako i broj šokova ICD-a, što, pak, ima velik učinak na kvalitetu života bolesnika. Navedeno se osobito odnosi na ishemijsku bolest srca gdje su rezultati ablacije mnogo bolji (20 – 25% recidiva) nego u neishemijskoj bolesti srca (> 50% recidiva) tijekom 2 godine praćenja.[22] Ovu razliku objašnjavamo činjenicom da je supstrat aritmije u ishemijskoj bolesti srca dobro definiran opskrbnim područjem zahvaćene koronarne arterije te je uglavnom dostupan endokardijalnoj ablaciji, dok je supstrat u neishemijskoj bolesti mnogo difuzniji i kompleksniji s ključnim istmusima aritmije koji se često nalaze mezokardijalno ili epikardijalno.

Stope komplikacija kateterske ablacije (moždani udar, AV blok, oštećenje zalistaka, tamponada srca) kreću se blizu 5 – 10%, dok stope mortaliteta iznose 0 – 3% i odnose se uglavnom na nekontrolirane ventrikularne aritmije nakon neuspješne ablacije.[14] U svjetlu ovih spoznaja, u smjernicama ESC-a CA ima preporuku klase I. u bolesnika s ishemijskom bolesti srca i

recidivima šokova ICD-a, a preporuku II.a za ablaciju već nakon prve aktivacije ICD-a. Budući da je manje dokaza za ablacijsko liječenje u neishemijskoj bolesti, CA u ovom slučaju ima preporuku klase II.b, i to tek nakon neuspješne antiaritmičke terapije.[14] Američke smjernice kao prvu liniju terapije monomorfnog VT-a preporučuju amiodaron ili sotalol (klasa I.), dok lidokain (meksiletin) ima preporuku klase II.a. Kateterska ablacija kao prva linija terapije ovdje ima nižu razinu preporuke (klasa II.b), neovisno o supstratu aritmije, no ablacija u neishemijskoj bolesti ima bolji status, s preporukom II.a, dakako, nakon neuspješne terapije lijekovima.[13] Nadalje, važno je napomenuti da ugradnja ICD-a ima preporuku klase I. u sekundarnoj profilaksi nagle srčane smrti u oba dokumenta, budući da postoje jaki dokazi redukcije mortaliteta. U našem centru već dulje vrijeme uspješno rabimo propranolol u medikamentnoj terapiji električne oluje i recidiva šokova ICD-a,[2,23] a u novije vrijeme i veća je randomizirana studija potvrdila prednost propranolola naspram metoprololu u ove populacije bolesnika.[24]

Slijedeći navedene spoznaje i vodeći se vrijedećim smjernicama, liječenje našeg bolesnika započeli smo ugradnjom ICD-a uz medikamentnu terapiju. Prije ugradnje obavljena je magnetska rezonancija srca, što se poslije pokazalo ključnim za planiranje daljnje strategije liječenja. Magnetska rezonancija najbolji je način oslikavanja srca, svojevrstan je zlatni standard te posebno vrijedna pri definiranju ožiljnih promjena (koje su ključne za ventrikularne aritmije) s pomoću kasne imbibicije gandolinijem (LGE). Prisutnost elektrostimulatora ili ICD-a više nije kontraindikacija za ovu naprednu dijagnostiku, no zbog artefakata koji su često prohibitorni za adekvatno očitanje nalaza, MR srca preporučuje se obaviti prije (*gotovo svake*) ugradnje ICD-a. S obzirom na to da su resursi u tom pogledu ograničeni, MR srca bilo bi dobro učiniti barem prije svake ugradnje ICD-a u sekundarnoj profilaksi, gdje očekujemo višu stopu uključivanja uređaja te posljedično veće potrebe za kateterskom ablacijom.[25] Postoje dokazi da je primjena MR-a srca prije ablacije nezavisni prediktor uspjeha kateterskog liječenja, odnosno da smanjuje recidive VT-a, potrebu za transplantacijom, pa čak i snižava stopu smrtnosti u dilatacijskoj kardiomiopatiji.[26]

Budući da se u našeg bolesnika radilo o neishemijskoj bolesti srca, prva linija liječenja recidiva VT-a sastojala se od medikamentne terapije propranololom, a zatim meksiletinom i amiodaronom. Na prethodno invazivno liječenje nismo se odlučivali jer je MR srca pokazivao epikardijalni supstrat, a naša dotadašnja iskustva bila su ograničena na endokardijalnu ablaciju. U većini slučajeva ona je dostatna u ishemijskoj bolesti srca, dok je, prema nekim autorima, kod većine bolesnika s neishemijskom bolesti srca (> 60%) potreban epikardijalni pristup.[27] Nakon iscrpljivanja konzervativnih opcija, a imajući u vidu nalaz magnetske rezonancije, odlučili smo se odmah za kombinirani endo/epi pristup. U europskoj multicentričnoj studiji epikardijalna ablacija u prvoj liniji invazivnog liječenja izvodila se u 35% bolesnika, dok je u njih 65% upotrijebljena tek nakon prijašnje neuspjele endokardijalne ablacije.[28] Prema novijem pregledu Europskoga ritmološkog društva (EHRA), u samo 50% elektrofizioloških centara koji su sudjelovali u ispitivanju provodila se epikardijalna ablacija ventrikularnih aritmija.[29] Razlog tomu jest kompleksnost procedure koja ima nekoliko bitnih razlika od endokardijalne ablacije. Prvo, problematičan je sam pristup, radi se o supksifoidalnoj punkciji perikarda koji je u odsutnosti izljeva virtualni prostor. Radi sigurnije punkcije rabi se posebna Tuohyjeva igla koja smanjuje mogućnost za perforaciju (desnog) ventrikula, a u novije vrijeme upotrebljavaju se tzv. mikropunkcijske igle kojima bi se mogle dodatno sniziti stope komplikacija.[30] Zanimljivo je da akcidentalna punkcija desnog ventrikula najčešće prođe bez komplikacija budući da elastičnost i aktivne kontrakcije miokarda promptno zatvore mjesto akcidentalne punkcije. Pri punkciji može doći i do lezije abdominalnih organa, jetre, ošita, pa čak i transverzalnog kolona, što također valja imati na umu. Nakon uspješne punkcije, koja se potvrđuje vizualizacijom kontrasta u perikardu, obilno se uvodi „J žica", uz dijaskopsku kontrolu u više projekcija. Tako možemo biti sigurni da se žica nalazi izvan srčanih šupljina prije postavljanja uvodnice. Ako se uvodnica postavi kroz miokardijalnu stijenku ili se izvede akcidentalna punkcija desnog ventrikula na mjestu ožiljka (npr., u aritmogenoj displaziji), potrebna je brza kirurška intervencija zbog katkad nerazrješivog krvarenja i refraktorne tamponade. Pri perikardijalnoj punkciji može doći i do ozljede koronarne arterije, što također može nalagati hitno kirurško zbrinjavanje. Nakon uspješnog epikardijalnog pristupa postupak mapiranja ne razlikuje se znatno od standardnih endokardijalnih metoda, a radi lakšeg kretanja po epikardu obično se rabe upravljive uvodnice uz multipolarne katetere za višu rezoluciju oslikavanja supstrata. Ako je bolesnik prebolio perikarditis ili je prije bio podvrgnut kardiokirurškom zahvatu, priraslice u perikardu mogu otežati ili čak onemogućiti epikardijalnu ablaciju.[31] Poslije dobrog definiranja supstrata pristupa se ablaciji. Kada abliramo u perikardijalnom prostoru, moramo imati na umu nekoliko anatomskih relacija. S lateralne strane lijevog ventrikula prolazi lijevi n. frenikus koji moramo izbjeći da bismo spriječili parezu živca i posljedične smetnje disanja. N. frenikus možemo pronaći i označiti na 3D mapi s pomoću stimulacije ablacijskim kateterom. Ako je ablacija nužna na lokaciji frenikusa, razvijene su posebne tehnike odmicanja živca od visceralnog perikarda s pomoću uvođenja balona u peri-

kardijalnu šupljinu.[32] Nadalje, svakako je potrebno izbjeći ablaciju blizu koronarnih arterija da bismo izbjegli spazam, akutni koronarni sindrom i eventualne kasnije stenoze. S obzirom na to, preporučuje se ablacija na udaljenosti od barem 5 mm od magistralnih koronarnih arterija. Nakon definiranja ciljne zone za ablaciju potrebno je koronarografski provjeriti blizinu koronarnih arterija. Tijekom ablacije potrebne su redovite drenaže perikarda budući da se rabe kateteri s vanjskom irigacijom, dakle, može doći do razvoja ijatrogene tamponade. Ablacijske lezije pokreću upalni proces u perikardu koji može rezultirati kliničkom slikom perikarditisa, što se događa u 20% bolesnika. Radi prevencije ove komplikacije, neki se laboratoriji na kraju procedure služe intraperikardijalnim kortikosteroidima.[33] Zbog potencijalnih komplikacija, čije se stope kreću od 5% teških i za život opasnih do 15% lakših, procedure epikardijalne ablacije trebale bi se izvoditi u iskusnim centrima koji imaju službu kardijalne kirurgije.[28] Da bi se, bude li potrebno, omogućila promptna kardiokirurška intervencija i time smanjio mortalitet, u našem centru epikardijalne intervencije provodimo uz neposrednu prisutnost kardijalnog kirurga i pripremljenog seta za hitnu torakotomiju.

U ovom su slučaju sama procedura i neposredni postproceduralni tijek protekli bez osobitosti, a nakon više od godine dana praćenja bolesnik je bez specifične antiaritmijske terapije i dalje bez znatnih ventrikularnih aritmija. Naša strategija ablacije sastojala se od potpune modifikacije supstrata, dakle, pokušali smo ukloniti sve zone s patološkim elektrogramima endokardijalno i epikardijalno. Ta se strategija pokazala nadmoćnom u odnosu prema standardnoj ograničenoj ablaciji u neishemijskoj bolesti srca kao što je pokazala nedavna studija Gökoğlana i suradnika. Naime, potpuna eliminacija supstrata rabeći redovito endo/epi pristup rezultirala je gotovo 64%-tnim uspjehom ablacije, dok je standardna ablacija uglavnom ograničena na endokard imala znatno lošije ishode i uspjeh od samo 38% nakon 14 mjeseci praćenja.[34]

Zaključno, epikardijalna ablacija važan je dio armamentarija pri liječenju malignih poremećaja srčanog ritma u bolesnika sa strukturnom bolesti srca, a odnedavno je moguća i u našoj državi. Zbog kompleksnosti procedure i znatnih stopa komplikacija bitan je pažljiv probir bolesnika koje ćemo podvrgnuti tom zahvatu. Uglavnom se radi o bolesnicima kod kojih više linija medikamentne terapije nije učinkovito te onima koji imaju recidive šokova ICD-a nakon provedene endokardijalne ablacije. Magnetska rezonancija srca uvelike pomaže pri planiranju zahvata, a po mogućnosti treba biti obavljena prije ugradnje kardioverterskog defibrilatora. Na kraju, valja uvijek imati na umu da unatoč svim sofisticiranim metodama liječenja i dalje znatan dio bolesnika ima recidive ventrikularnih aritmija.

LITERATURA

1. *Hindricks G, Camm J, Merkely B, Raatikainen P, Arnar DO.* The EHRA White Book 2017. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. 10. izd. Sophia Antipolis: EHRA; 2017., str. 107.
2. *Puljević D, Velagić V, Puljević M, Pezo-Nikolić B.* Prvi slučaj radiofrekventne ablacije ventrikularne tahikardije kod bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom u našoj zemlji. [The first case of radiofrequent ablation of ventricular tachycardia in a patient with ischemic cardiomyopathy in our country.] Liječ Vjesn 2013;135(3–4):77–82.
3. *Pisani CF, Lara S, Scanavacca M.* Epicardial ablation for cardiac arrhythmias: techniques, indications and results. Curr Opin Cardiol 2014;29(1):59–67.
4. *Izquierdo M, Sánchez-Gómez JM, Ferrero de Loma-Osorio A, Martínez A, Bellver A, Peláez A.* Endo-epicardial versus only-endocardial ablation as a first line strategy for the treatment of ventricular tachycardia in patients with ischemic heart disease. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8(4):882–9.
5. *Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Bellotti G, Pilleggi F.* Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22(1 Pt 1):128–30.
6. *Issa ZF, Miller JM, Zipes DP.* Epicardial ventricular tachycardia. U: Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Clinical arrhythmology and electrophysiology. 1. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, str. 608.
7. *Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B i sur.* Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4(1):49–55.
8. *Cano O, Hutchinson M, Lin D, Garcia F, Zado E, Bala R i sur.* Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2009;54(9):799–808.
9. *Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE.* Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation 2009;120(5):366–75.
10. *Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P i sur.* Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. J Am Coll Cardiol 2010;55(21):2366–72.
11. *Yokokawa M, Good E, Crawford T i sur.* Reasons for failed ablation for idiopathic right ventricular outflow tract-like ventricular arrhythmias. Heart Rhythm 2013;10(8):1101–8.
12. *Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T i sur.* Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013;369(23):2197–206.
13. *Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ i sur.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm 2018;15(10):e190–252.
14. *Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A i sur.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventric-

ular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36(41):2793–867.

15. *Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N i sur.* Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. Circulation 2008;117:462–9.
16. *Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P i sur.* Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. N Engl J Med 2007;357:2657–65.
17. *Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L i sur.* Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:31–40.
18. *Sapp JL, Wells GA, Parkash R i sur.* Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. N Engl J Med 2016;375:111–21.
19. *Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS i sur.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med 2008;359:1009–17.
20. *Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG i sur.* Patients treated with catheter ablation for ventricular tachycardia after an ICD shock have lower long-term rates of death and heart failure hospitalization than do patients treated with medical management only. Heart Rhythm 2014;11(4):533–40.
21. *Santangeli P, Muser D, Maeda S i sur.* Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm 2016;13(7):1552–9.
22. *Proietti R, Essebag V, Beardsall J i sur.* Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and untolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. Europace 2015;17:461–7.
23. *Puljević M, Velagić V, Puljević D, Miličić D.* Propranolol efficiency in prevention of sustained ventricular tachycardia in patients with implanted cardioverter-defibrillator: a case series. Croat Med J 2014;55(1):75–6.
24. *Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E.* Propranolol Versus Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. J Am Coll Cardiol 2018; 71(17):1897–1906.
25. *Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Boussy T i sur.* Usefulness of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in identifying the ventricular arrhythmia substrate and the approach needed for ablation. Eur Heart J 2014;35(20):1316–26.
26. *Siontis KC, Kim HM, Sharaf Dabbagh G i sur.* Association of preprocedural cardiac magnetic resonance imaging with outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart Rhythm 2017;14(10): 1487–93.
27. *Dello Russo A, Casella M, Pieroni M i sur.* Drug-refractory ventricular tachycardias after myocarditis: endocardial and epicardial radiofrequency catheter ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5(3):492–8.
28. *Della Bella P, Brugada J, Zeppenfeld K i sur.* Epicardial ablation for ventricular tachycardia: a European multicenter study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4(5):653–9.
29. *Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D i sur.* Management of ventricular tachycardia in the ablation era: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Europace 2018;20 (1):209–13.
30. *Gunda S, Reddy M, Pillarisetti J i sur.* Differences in complication rates between large bore needle and a long micropuncture needle during epicardial access: time to change clinical practice? Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8(4):890–5.
31. *Tschabrunn CM, Haqqani HM, Cooper JM i sur.* Percutaneous epicardial ventricular tachycardia ablation after noncoronary cardiac surgery or pericarditis. Heart Rhythm 2013;10(2): 165–9.
32. *Yoshida N, Inden Y, Soejima K, Goto H, Murohara T.* A novel steerable Foley balloon catheter for preventing phrenic nerve injury during epicardial catheter ablation. J Interv Card Electrophysiol 2014;39(3):259.
33. *Dyrda K, Piers SR, van Huls van Taxis CF, Schalij MJ, Zeppenfeld K.* Influence of steroid therapy on the incidence of pericarditis and atrial fibrillation after percutaneous epicardial mapping and ablation for ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7(4):671–6.
34. *Gökoğlan Y, Mohanty S, Gianni C i sur.* Scar Homogenization Versus Limited-Substrate Ablation in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia. J Am Coll Cardiol 2016;68(18):1990–8.

Liječ Vjesn 2019;141:146–149
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-20

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Terapija površinskim negativnim tlakom i DRT-om INTEGRA® za avulzijske ozljede donjih ekstremiteta – prikaz dvoje bolesnika i pregled literature

Negative pressure wound therapy and INTEGRA® DRT for avulsion injuries of the lower extremities – presentation of two cases and literature review

Rok Kralj, Zoran Barčot, Zoran Bahtijarević, Mario Kurtanjek✉, Božidar Župančić

Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb, Hrvatska

Deskriptori
AVULZIJSKE OZLJEDE – etiologija, kirurgija;
OZLJEDE NOGE – etiologija, kirurgija;
LIJEČENJE NEGATIVNIM TLAKOM; UMJETNA KOŽA;
REKONSTRUKCJSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
TRANSPLANTACIJA KOŽE; CIJELJENJE RANE;
ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. U radu prikazujemo dvoje bolesnika s masivnim avulzijskim ozljedama donjih ekstremiteta. U oboje se liječenje sastojalo od sekvencijalnog debridmana ozljeda nakon čega je postavljen sustav površinskoga negativnog tlaka da bi se tijekom razdoblja od tri do četiri tjedna omogućilo stvaranje sloja solidnoga granulacijskog tkiva i klinički čiste rane. Nakon toga postavljen je DRT INTEGRA® koji je u korito rane također fiksiran sustavom površinskoga negativnog tlaka. U sljedeća tri tjedna DRT INTEGRA® potpuno se „integrirao", što je omogućilo pokrivanje Thierschovim transplantatima debljine 0,2 mm. U oboje bolesnika ishod je estetski i funkcionalno zadovoljavao pri čemu su obnovljene konture donjih ekstremiteta. Terapija površinskim negativnim tlakom tijekom razdoblja od 3 do 4 tjedna omogućava kontrolu kolonizacije korita rane i formiranje solidnog sloja granulacijskog tkiva. Primjena IDRT-a omogućava stvaranje neodermisa koji rekonstruiranom tkivu pruža elastičnost te obnovu konture donjih ekstremiteta. Nedostaci ovog modaliteta liječenja jesu cijena i cjelokupno trajanje terapije od oko 8 tjedana.

Descriptors
DEGLOVING INJURIES – etiology, surgery;
LEG INJURIES – etiology, surgery;
NEGATIVE-PRESSURE WOUND THERAPY;
SKIN, ARTIFICIAL; RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – methods; SKIN TRANSPLANTATION;
WOUND HEALING; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. Two cases which involved a massive avulsion injury of the lower extremities are presented. In both cases the treatment consisted of sequential debridement during the initial period after which negative pressure wound therapy was applied for a period of three to four weeks in order to enable the formation of a solid layer of granulation tissue and a clinically clean wound. Subsequently, INTEGRA® DRTwas fixed to the wound bed with negative pressure wound therapy. During the next three weeks INTEGRA® DRT „integrated" which enabled split-thickness skin grafting with 0.2 mm thick grafts. In both cases the final outcome was functionally and cosmetically satisfying with near normal contours of the lower extremity restored. Negative pressure wound therapy for a period of three to four weeks enables control of the colonisation of the wound bed and a formation of a solid layer of granulation tissue. The application of INTEGRA® DRT enables formation of the neodermis which provides elasticity and better contours of the reconstructed tissue. A downside of this type of treatment is the price as well as the duration of therapy of about eight weeks.

Avulzijske ozljede ekstremiteta u većine su bolesnika posljedica nezgoda nastalih u prometu ili pri uporabi strojeva u poljoprivredi. Ova vrsta ozljede dovodi do disrupcije u sloju između hipodermisa i podležeće fascije s posljedičnom ozljedom perforatorskih krvnih žila između dvaju slojeva, što rezultira nekrozom pune debljine kože.[1] Ozljede mogu biti zatvorene ili otvorene. Ako trauma uzrokuje ozljedu bez prekida kontinuiteta kože, tada je procjena dubine ozljede otežana s obzirom na to da površina kože u početku može djelovati normalno. Zbog toga je trećina ovih ozljeda ili podcijenjena ili previđena tijekom prve kliničke procjene.[2] S obzirom na to da su mogućnosti za prikladnu rekonstrukciju kožnim transplantatima pune debljine kože ili kožnim režnjevima kod opsežnih ozljeda ograničene, kirurg je suočen sa zahtjevnim zadatkom. Rekonstrukcija transplantatima djelomične debljine kože omogućit će relativno brzo izlječenje, ali će nedvojbeno dovesti do sekundarnog sužavanja presatka (transplantata) i stvaranja hipertrofičnih ožiljaka te kontraktura u području zglobova. Pritom valja naglasiti da je sklonost razvijanju hipertrofičnih ožiljaka nakon transplantacije kože znatno izraženija kod djece.[3] Na temelju vlastitih iskustava s površinskim negativnim tlakom i IDRT-om (engl. *Integra® Dermal Regeneration Template*) te na temelju iskustava drugih autora[4–10] poznato nam je da je ova vrsta liječenja dugotrajna, ali na kraju omogućava obnovu kontura zahvaćenog ekstremiteta.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. M. Kurtanjek, Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb; e-mail: mario.kurtanjek@gmail.com

Primljeno 24. rujna 2018., prihvaćeno 18. travnja 2019.



Slika 1. Masivna avulzijska ozljeda donjeg ekstremiteta kod 7-godišnje djevojčice

Figure 1. A massive avulsion injury of the lower extremity in a 7-year-old girl

Prikaz bolesnice

Sedmogodišnja je djevojčica pri prelasku ceste zadobila višestruke ozljede – kontuziju pluća sa pneumotoraksom i hematotoraksom te prijelom rebara, laceraciju desnoga jetrenog režnja, prijelom sakruma i lijeve pubične kosti, prijelom dijafize natkoljenične kosti, avulzijsku ozljedu kože trbuha, avulzijsku ozljedu lijeve potkoljenice te opsežnu avulzijsku ozljedu desnoga donjeg ekstremiteta od područja zgloba kuka pa sve do infrapatelarne regije (slika 1.). Nakon operativne stabilizacije desne natkoljenične kosti, započeo je sekvencijalni debridman. Četvrtog dana nakon ozljede apliciran je sustav površinskoga negativnog tlaka (Simex Medizintechnik GmbH, Deißlingen, Njemačka; Egeria d. o. o., Rijeka, Hrvatska). Sustav površinskoga negativnog tlaka nastavili smo primjenjivati tijekom sljedećih 27 dana nakon čega se formirao solidan sloj dobro prokrvljenoga granulacijskog tkiva, bez znakova lokalne infekcije (slika 2.). Zatim je apliciran IDRT (INTEGRA® DRT, Integra, LifeSciences Corporation, Plainsboro, NJ, SAD), pri čemu su rubovi IDRT-a šivani uz rubove rane, dok je u središnjem dijelu fiksiran kožnim staplerom u korito rane. Kao fiksaciju i zaštitu upotrijebili smo sustav površinskoga negativnog tlaka, a kao međusloj vazelinsku gazu koja sadržava srebro (Atrauman® Ag, Paul Hartmann AG, Heidenheim, Njemačka). Prvi prijevoj učinjen je 3. dan nakon postavljanja IDRT-a kada je potvrđena prikladna adherencija u koritu rane. 22. dan nakon aplikacije IDRT je poprimio željenu narančastu boju dinje, što nam je bio pokazatelj da je njegov matriks dostatno prokrvljen kako bi mogao prihvatiti tanki (0,2 mm) transplantat djelomične debljine kože. Prihvat presatka bio je 100%-tni te je 8. dana nakon Thierschove transplantacije započela fizikalna terapija. U kasnome postoperativnom periodu (9 mjeseci nakon posljed-



Sl. 2



Sl. 3

Slika 2. Nakon 3 tjedna terapije sustavom površinskoga negativnog tlaka formiran je solidan sloj granulacijskog tkiva

Figure 2. After three weeks of negative pressure wound therapy, a solid layer of granulation tissue was formed

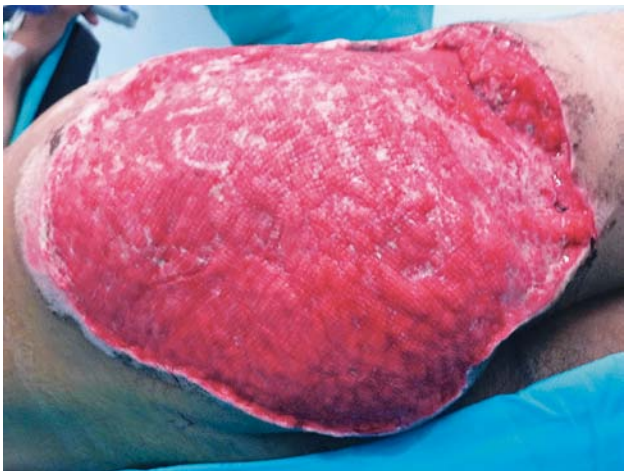
Slika 3. 9 mjeseci nakon završetka terapije postignut je zadovoljavajući estetski i vrlo dobar funkcionalni ishod

Figure 3. Nine months after cessation of therapy, a satisfying esthetic and a very good functional outcome was achieved

njega kirurškog zahvata) pokazalo se da ishod podjednako zadovoljava estetski i funkcionalno s obzirom na to da je opseg pokreta u zglobovima desnoga donjeg ekstremiteta bio potpun (slika 3.).

Prikaz bolesnika

Šesnaestogodišnji dječak zadobio je opsežnu avulzijsku ozljedu desne glutealne regije (slika 4.) i traumatsku amputaciju u razini ljevostrane distalne potkoljenice pri padu s vlaka koji je bio u pokretu. Početno liječenje koje je uključivalo formiranje bataljka u području lijeve potkoljenice te eksciziju nekrotičnog tkiva u desnoj glutealnoj regiji obavljeno je u regionalnoj bolnici, a pacijent je u našu ustanovu premješten 12 dana nakon ozljede. Sustav površinskoga negativnog tlaka postavljen je na dan prijma te je istovrsni tretman nastavljen tijekom sljedeća tri tjedna također radi formiranja solidnog sloja dobro prokrvljenoga granulacijskog tkiva u koritu rane i radi sprječavanja



Slika 4. Avulzijska ozljeda desne glutealne regije kod 16-godišnjeg dječaka

Figure 4. Avulsion injury of the right gluteal region in a 16-year-old boy



Slika 5. Estetski zadovoljavajući ishod nakon terapije sustavom površinskoga negativnog tlaka i IDRT-om

Figure 5. Esthetically satisfying result after negative pressure wound therapy and INTEGRA DRT

infekcije. Nakon tog razdoblja apliciran je IDRT i fiksiran u koritu rane već opisanom metodom. I u ovom su slučaju uslijedile prikladna „integracija" INTEGRE® te transplantacija tankog presatka djelomične debljine kože. Na kraju je postignut funkcionalno i estetski dobar ishod (slika 5.).

Rasprava

Naša odluka da opsežne avulzijske ozljede liječimo opisanom metodom utemeljena je na iskustvima koja su pri liječenju avulzijskih ozljeda i donjih i gornjih ekstremiteta opisali drugi autori.[4–10] U početnoj fazi liječenja sustav površinskoga negativnog tlaka omogućava nadzor eksudacije u rani, smanjuje bakterijsku kolonizaciju rane te stimulira formiranje granulacijskog tkiva u koritu rane.[11] Ova vrsta terapije pokazala se učinkovitom pri kontroli infekcije i u najzahtjevnijim prilikama kod mekotkivnih blastnih ozljeda zadobivenih u ratnim okolnostima.[8] Osim toga, formiranje debelog sloja granulacijskog tkiva dodatni je pozitivan učinak produljene (3 tjedna) primjene sustava površinskoga negativnog tlaka. IDRT je, prema iskustvima mnogobrojnih autora, dokazan kao vrijedan alat koji stvaranjem neodermisa omogućava obnovu kontura i elastičnosti tkiva. Stoga se rabi u raznovrsnim indikacijama: pri rekonstrukcijama nakon opeklinskih ozljeda, resekcijama mekotkivnih tumora te traumatskima mekotkivnim ozljedama.[12–15] Primjena sustava površinskoga negativnog tlaka također je dokazana kao učinkovita metoda[16,17] kojom se omogućava prikladna adherencija IDRT-a u koritu rane te kontrolira eksudacija iz rane. Time se onemogućava umnažanje bakterijskih kolonija, što je pogubno pri primjeni IDRT-a. Nedostatak ove vrste liječenja jest trajanje terapije jer je od početne primjene sustava površinskog tlaka na korito rane pa sve do potpunog prihvata transplantata djelomične debljine kože, nakon čega se može započeti s fizikalnom terapijom, potrebno oko 8 tjedana. Ipak, Jeng i sur.[5] pokazali su u publikaciji o svojem ekstenzivnom iskustvu s IDRT-om da, iako je za liječenje ovom metodom potrebno dulje vrijeme, nije bilo znatne razlike u usporedbi s tradicionalnim tehnikama. Oponenti ove metode naveli bi kao njezin nedostatak i ukupnu cijenu liječenja. Pritom ne bi trebalo u obzir uzimati samo troškove liječenja kod inicijalnog zbrinjavanja, već i troškove svih naknadnih zahvata koji bi bili potrebni za adekvatan estetski i funkcionalni ishod. Schiestl i sur.[14] navode da je pri akutnom zbrinjavanju provedenome transplantacijom djelomične debljine kože, trošak liječenja tek za 25% niži od liječenja sustavom površinskoga negativnog tlaka, IDRT-om i, na kraju, presađivanjem djelomične debljine kože. S obzirom na to da je taj autor naveo kako ni u jednog od 4 pacijenta, koji su u pilot-studiji liječeni ovom metodom, nisu bile potrebne ponovljene hospitalizacije radi rekonstruktivnog liječenja, razumno bi bilo zaključiti da bi ukupni trošak liječenja nakon primjene transplantata djelomične debljine kože znatno premašio ukupne troškove liječenja ovom metodom. U budućnosti su zasigurno potrebni daljnja istraživanja i rasprave da bi se dobio odgovor na pitanja poput: koliko je uistinu ova metoda uspješna u obnovi kontura ozlijeđenog ekstremiteta te bi li, primjerice, uporaba više slojeva IDRT-a kako je to opisao Jeng[5] ili dodatno presađivanje masnog tkiva kao što je opisao Cherubino[7] bile svrhovitije metode.

LITERATURA

1. *Boettcher-Haberzeth S, Schiestl C.* Management of avulsion injuries. Eur J Pediatr Surg 2013;23(5):359–64.

2. *Hierner R, Nast-Kolb D, Stoel AM i sur.* Die Décollementverletzung im Bereich der unteren Extremität. Unfallchirurg 2009;112(1):55–62; quiz 63.
3. *Harrison CA, McNeill S.* The mechanism of skin graft contraction: an update on current research and potential future therapies. Burns 2008;34(2):153–63.
4. *Schiestl C, Neuhaus K, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, Reichmann E, Meuli M.* Novel treatment for massive lower extremity avulsion injuries in children: slow, but effective with good cosmesis. Eur J Pediatr Surg 2011;21(2):106–10.
5. *Jeng JC, Fidler PE, Sokolich JC i sur.* Seven years' experience with Integra as a reconstructive tool. J Burn Care Res 2007; 28(1):120–6.
6. *Saab IR, Sarhane KA, Ezzeddine HM, Abu-Sittah GS, Ibrahim AE.* Treatment of a paediatric patient with a distal lower extremity traumatic wound using a dermal regeneration template and NPWT. J Wound Care 2014;23:5–8.
7. *Cherubino M, Scamoni S, Pellegatta I, Maggiulli F, Minuti A, Valdatta L.* Massive de-gloving thigh injury treated by vacuum therapy, dermal regeneration matrix and lipografting. Afr J Paediatr Surg 2013;10:386–9.
8. *Helgeson MD, Potter BK, Evans KN, Shawen SB.* Bioartificial dermal substitute: a preliminary report on its use for the management of complex combat-related soft tissue wounds. J Orthop Trauma 2007;21(6):394–9.
9. *Wolter TP, Noah EM, Pallua N.* The use of Integra® in an upper extremity avulsion injury. Br J Plast Surg 2005;58(3):416–8.
10. *Herlin C, Louhaem D, Bigorre M, Dimeglio A, Captier G.* Use of Integra in a paediatric upper extremity degloving injury. J Hand Surg Eur 2007;32(2):179–84.
11. *Wong LK, Nesbit RD.* Management of a circumferential lower extremity degloving injury with the use of vacuum assisted closure. South Med J 2006;99(6):628–30.
12. *Jeng JC, Fidler PE, Sokolich JC i sur.* 7 year's experience with Integra as a reconstructive tool. J Burn Care Res 2007;28: 120–6.
13. *Nguyen DQ, Potokar TS, Price P.* An objective long-term evaluation of Integra (a dermal skin substitute) and split thickness skin grafts, in acute burns and reconstructive surgery. Burns 2010;36:23–8.
14. *Bloemen MC, van Leeuwen MC, van Vucht NE, van Zuijlen PP, Middelkoop E.* Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a 12-year follow up. Plast Reconstr Surg 2010;125(5):1450–9.
15. *Stiefel D, Schiestl C, Meuli M.* Integra artificial skin for burn scar revision in adolescents and children. Burns 2010;36: 114–20.
16. *Jeschke M, Rose C, Angele P, Füchtmeier B, Nerlich MN, Bolder U.* Development of New Reconstructive Techniques: Use of Integra in Combination with Fibrin Glue and Negative--Pressure Therapy for Reconstruction of Acute and Chronic Wounds. Plast Reconstr Surg 2004;113(2):525–30.
17. *Stiefel D, Schiestl C, Meuli M.* The positive effect of negative pressure: vacuum-assisted fixation of Integra artificial skin for reconstructive surgery. J Pediatr Surg 2009;44(3):575–80.



Liječ Vjesn 2019;141:150–161
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-21

Pregled | Review

Klinička slika kasne novorođenačke sepse – i dalje ozbiljan diferencijalnodijagnostički problem

Clinical manifestation of late neonatal sepsis – continuous differential diagnostic dilemma

Matej Katavić[1]✉, Andrea Dasović Buljević[2]

[1] Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice
[2] Zavod za neonatologiju i neonatalno intenzivno liječenje, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
NOVOROĐENAČKA SEPSA – dijagnoza, etiologija, liječenje; SEPTIČKI ŠOK – dijagnoza, liječenje; DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA; NOVOROĐENAČKE BOLESTI – dijagnoza, liječenje

SAŽETAK. Novorođenačka sepsa kao klinički sindrom jedan je od najčešćih dijagnostičko-terapijskih izazova u novorođenačkoj dobi s relativno visokom stopom smrtnosti. Prema dobi manifestacije, dijeli se na ranu i kasnu sepsu, ovisno o izvorima i mišljenjima raznih stručnjaka. Može se očitovati poremećajem svih organskih sustava i brojnim kasnim komplikacijama te znatnim morbiditetom i mortalitetom. Razdoblje od drugog tjedna života primarni je interes ovog rada jer je u tom periodu (dotad prividno zdrava) novorođenčad otpuštena kući iz rodilišta, adaptirana na svakodnevne zahtjeve ekstrauterinog života, s mogućnošću razvoja niza neinfektivnih stanja i bolesti koji klinički izgledaju kao septičko stanje. Široka diferencijalna dijagnoza takvog stanja može biti ozbiljan problem koji nalaže hitnu reakciju, pravilno i pravodobno liječenje te, naposljetku, zbrinjavanje u adekvatnoj ustanovi ovisno o osnovnoj bolesti. Cilj je ovog pregleda upozoriti na niz neinfektivnih stanja koja se mogu prezentirati kliničkom slikom kasne novorođenačke sepse.

Descriptors
NEONATAL SEPSIS – diagnosis, etiology, therapy; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL; SHOCK, SEPTIC – diagnosis, therapy; INFANT, NEWBORN, DISEASES – diagnosis, therapy

SUMMARY. Neonatal sepsis as a clinical syndrome is one of the most common challenges in neonatal medicine with a relatively high mortality rate. At the time of clinical manifestation it can be distinguished into early onset and late onset sepsis, highly depending on sources and medical experts opinions.Its multiorgan affection can be associated with major complications and high late morbidity and mortality. The period of the second week of life is the primary interest of this paper, because children who were thought to be healthy are discharged home from the maternity ward, more or less successfully adapted to extrauterine life with the possibility of developing serial noninfectious conditions and diseases that clinically impress as sepsis. Such state can make serious differental diagnostic difficulty and requires quick reaction with timely and appropriate therapy that could be crucial in the management of these patients. Definitive care should be continued in an adequate institution, depending on diagnosis. The aim of this review is pointing out the wide range of noninfectious conditions that can present as late onset neonatal sepsis.

Kasna novorođenačka sepsa kao klinički entitet i stanja koja se doimaju kao kasna novorođenačka sepsa oduvijek su diferencijalnodijagnostički i terapijski izazov neonatolozima i pedijatrima. Zasad nema sustavnih pregleda koji ujedinjuju dijagnostičko-terapijski protokol, no aktualno ispisani prikaz mogao bi biti poticaj pedijatrijskim i neonatološkim društvima da zajedničkim snagama donesu preporuke o zbrinjavanju bolesnika koji se prezentiraju kliničkom slikom kasne novorođenačke sepse. Podaci u ovom tekstu preuzeti su iz brojnih neonatoloških, pedijatrijskih i infektoloških udžbenika, zatim pretraživanjem *PubMeda*, *UpToDatea*, *Medscapea* i ostalih medicinski važnih baza podataka te raznih smjernica, preporuka i preglednih radova. Dodatan kritički osvrt na cjelokupnu problematiku rezultirao je spajanjem svih podataka u složenu cjelinu. Zaključno, ovaj bi prikaz za specijalizante i specijaliste pedijatrije i neonatologije mogao biti dobar podsjetnik na široku lepezu bolesti i stanja, a radi kvalitetnijeg liječenja i zbrinjavanja vitalno ugrožene novorođenčadi.

Novorođenačka sepsa

Učestalost novorođenačke sepse procjenjuje se na 0,5 do 8 na 1000 živorođene djece. Prema početku javljanja, dijeli se na vrlo ranu sepsu, koja se očituje već pri rođenju, u prvim satima, odnosno do 24 sata postnatalno, zatim na ranu sepsu, s javljanjem u prva tri, pet odnosno sedam dana, ovisno o izvorima te na kasnu sepsu (do 28. dana), tj. prema nekim autorima,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Matej Katavić, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-mail: katavicmatej@gmail.com

Primljeno 11. svibnja 2018., prihvaćeno 5. ožujka 2019.

vrlo kasnu sepsu (do 90. dana). Češće se javlja u nedonoščadi (10 – 30/1000), muške djece (s incidencijom većom i do šest puta), a sama incidencija i prevalencija te mortalitet i morbiditet obrnuto su proporcionalni gestacijskoj dobi. Uzročnici rane sepse prenose se vertikalno s majke na plod, dok prijenos uzročnika kasne sepse može biti vertikalan ili horizontalan i manifestira se septikemijom s razvojem meningitisa ili bez njega.

Kasna sepsa najčešće je uzrokovana bakterijama kao što su *Streptococcus* grupe B (BHS-B), *E. coli*, *Enterobacter*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, koagulaza-negativan *Staphylococcus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia* te anaerobi. Moguća je i infekcija virusima i uzročnicima gljivnih infekcija, ponajprije *Candidom albicans* (tablica 1.).

Tablica 1. Najčešći uzročnici kasne sepse (modificirano prema referenciji 13. i kombinacijom ref. 1. – 20. i 25.)
Table 1. Most common causative agents of LOS (modified after ref 13 and 1-20 and 25 combined)

Bakterije/Bacteria
BHS-B (β-hemolitički streptokok grupe B)/
BHS-B (β-haemolytic streptococcus group B)
Escherichia coli
Staphylococcus aureus
Enterobacteriaceae
Listeria monocytogenes
Klebsiella pneumoniae
koagulaza-negativan stafilokok (KNS)
/coagulase negative staphylococcus (CNS)
Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoeae
Salmonella spp.
Enterococcus spp.
Virusi/Viruses
HSV
CMV
Enterovirusi/Enteroviruses – Coxsackie B
Adenovirusi/Adenoviruses
RSV
Influenca/Influenza virus
Gljive/Fungi – *Candida* spp.

Faktori rizika od nastanka sepse jesu infekcije kože djeteta ili pupčane rane, infekcija mokraćnog sustava, aspiracija mlijeka, aspiracija povraćenog ili drugog sadržaja, infekcija kože na majčinim bradavicama, majčina aktivna bolest ili bolesni članovi obitelji, loš socioekonomski status obitelji i nepažljivo ponašanje posjetitelja u domu.[1–19,22] Uz navedeno, novorođenče je dodatno osjetljivo za infekcije zbog nezrelog imunosnog sustava, osobito nespecifične imunosti, posebno kod infekcija *E. coli* i BHS-B-om te sustava fagocitoze (izraženog kod infekcije gram-negativnim bakterijama).[3,4,21,22,25,26]

Bolest se očituje u rasponu od blagih i nespecifičnih znakova do stanja septičkog šoka. To su ponajprije letargija, oslabljeno sisanje, odbijanje hrane, hipotonus/hipertonus, slab ili visokofrekventan plač, termonestabilnost (tjelesna temperatura < 36 °C ili > 37,9 °C), tahikardija, produljeno vrijeme kapilarnog punjenja, promjena boje kože (bljedilo ili cijanoza), tahipneja. Poslije su mogući i bradipneja s povremenim ili stalnim apnejama te stenjanje, uporaba pomoćne respiratorne muskulature i/ili desaturacija krvi kisikom, intolerancija glukoze (glukoza u krvi > 10 mmol/L) ili hipoglikemija. Klasični meningitički znakovi u toj dobi obvezatno izostaju.[1–16,22]

Za potvrdu dijagnoze potrebna je ograničena laboratorijska obrada (CRP, PCT, KKS s diferencijalnom krvnom slikom, pretraga urina te uzimanje mikrobioloških uzoraka). Ovisno o težini kliničke slike i djetetovu stanju, indicirano je i proširenje dijagnostičke obrade (PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, AST, ALT, GGT, ALP, CK, bilirubin, ureja, kreatinin, ionogram, acidobazni status, laktat, amonijak), a za isključenje infekcije središnjega živčanog sustava nužna je i lumbalna punkcija.[3–6,22] Nakon uzimanja mikrobioloških uzoraka (hemokultura, urinokultura, obrisak pupka ili promjene na koži, uzorak likvora te, prema potrebi, stolica) indicirano je što prije započeti dvojnu empirijsku antimikrobnu terapiju ampicilinom (100 – 150 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze) i gentamicinom (4 mg/kg/dan u jednoj dozi).[1–20,22–25] Nema li drugih komplikacija, za izlječenje je dovoljno 10 – 14 dana terapije. Pri razvoju meningitisa doza ampicilina povisuje se do 300 mg/kg/dan podijeljeno u 3 – 4 doze (između ostalih uzročnika za pokrivanje BHS-B-a), a terapija, ovisno o težini kliničke slike, traje 14 – 21 dan.[3–6,13,21–25] Pri visokoj suspektnoj gram-negativnoj septikemiji uz terapiju ampicilinom dodaje se cefalosporin treće generacije (cefotaksim ili ceftriakson), s gentamicinom ili bez njega.[4–6,8,10,22–25]

Prema nekim autorima,[23–25] primjena terapije karbapenemima (meropenem, imipenem) djeluje povoljno na teške infekcije uzrokovane gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama, uključujući sojeve ESBL-a, koji su sve učestaliji u općoj populaciji. Vankomicin se, pak, uvodi u terapiju ako u općoj populaciji postoji visoka prevalencija soja MRSA. Nakon prispijeća negativnih mikrobioloških nalaza terapija vankomicinom trebala bi se ukinuti.[23–25]

Antimikrobna terapija mijenja se ovisno o etiološkom uzročniku, pristiglom nalazu antibiograma, epidemiološkoj situaciji na određenom odjelu ili u bolnici te stajalištu ustanove u kojoj se dijete liječi, i prekida pri kontinuirano dobrom općem stanju djeteta, bez kliničkih i hematološko-biokemijskih znakova upale te uz višekratno negativne nalaze kontrolnih mikrobioloških uzoraka.[3,5,6,8,13,22–25]

Za dijagnozu sepse u novorođenčeta karakteristične su leukocitoza > 20 (30) × 10^9/L ili leukopenija < 4 – 5 × 10^9/L, povišena vrijednost nesegmentiranih granulocita viša od 10 (20)%, a visoku osjetljivost (90%) i visoku negativnu prediktivnu vrijednost (98%) ima omjer nesegmentiranih neutrofila/ukupan broj neutrofila > 0,2. Nadalje, na sepsu upućuje vrijednost trombocita niža od 100 × 10^9/L, a moguć je i poremećen sustav koagulacije.[1–16,22] Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (> 10 – 12 mg/L) imaju prosječnu senzitivnost od 45%, 95%-tnu specifičnost, 30%-tnu pozitivnu prediktivnu vrijednost i negativnu prediktivnu vrijednost od 30%. Više je autora suglasno da vrijednost prokalcitonina (PCT-a) viša od 2 ng/mL ima osjetljivost i specifičnost od 80 do 100%, PPV do 80% i NPV do 100%. Općenito govoreći, vrijednost PCT-a od 0,5 do 2 ng/mL nosi (relativno) nizak rizik od sepse, 2 – 10 ng/mL srednji rizik, dok vrijednost viša od 10 ng/mL donosi visok rizik od neonatalne sepse.[27–29] Veliki nesklad između (arbitrarne) gornje granice patoloških nalaza zasigurno utječe na odluku o započinjanju liječenja, broju hospitalizacija, duljini bolničkog liječenja i samoj epidemiologiji novorođenačke sepse. Međutim, indikativno je da klinička slika, pozitivan odgovor na primijenjenu antimikrobnu terapiju i pozitivan nalaz uzetih mikrobioloških uzoraka zajednički mogu s velikom vjerojatnošću upozoriti na novorođenačku sepsu.

Pri razvoju septičkog šoka uz boluse tekućine lijek izbora za inotropnu potporu jest noradrenalin, alfa i beta-agonist koji, ovisno o primijenjenoj dozi (0,05 do 2 μg/kg/min), svojim vazokonstriktornim djelovanjem povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju. Naime, istraživanja su pokazala da se noradrenalinom postižu viši srednji arterijski tlak (engl. *Mean arterial pressure* – MAP), viši središnji venski tlak (engl. *Central venous pressure* – CVP), bolja diureza uz niži rizik od intrakranijalnog krvarenja. Niže vrijednosti laktata kao posljedica navedenog djelovanja usko su povezane s nižom stopom mortaliteta i kraćom hospitalizacijom. Primjena dopamina u djece se ne preporučuje zbog proaritmogenog djelovanja, povišenog rizika od intrakranijalnog krvarenja i većeg mortaliteta. Ipak, u navedenim radovima zaključeno je da su potrebna dodatna istraživanja i na pedijatrijskoj populaciji s naglaskom na neonatalnu dob.[30–42]

Nekoliko je istraživanja u kojima je vidljivo da u stanju sepse novorođenčad, kao i djeca i odrasli, može oboljeti od relativne i apsolutne adrenalne insuficijencije zbog pojačane rezistencije na kortizol i općenito smanjenih zaliha adrenalnih hormona. Stoga je kod šoka rezistentnog na primjenu bolusa tekućine i katekolamina indicirana primjena hidrokortizona (30 – 50 mg/m^2) jer on svojim djelovanjem smanjuje razgradnju katekolamina, povisuje koncentraciju intracelularnog kalcija u stanicama miokarda i mijenja (engl. *upregulation*, tj. povećava osjetljivost na) adrenergičke receptore.[30–33,43–44] Vazopresin se također rabi u liječenju hipotenzije neosjetljive na primjenu katekolamina povisujući krvni tlak i snizujući plućnu hipertenziju.[30–32,38] Indikativno je da davanje inotropne terapije nalaže kontinuirano mjerenje vitalnih funkcija, središnjega venskog tlaka, diureze i ostalih parametara u jedinicama intenzivnog liječenja specijaliziranima za liječenje novorođenčadi.

Stanja koja mogu oponašati kliničku sliku kasne novorođenačke sepse

Dalje u tekstu navedena su stanja koja mogu izgledati kao novorođenačka sepsa.

Bronhiolitis (teška klinička slika)

Bronhiolitis je jedna od najčešćih infekcija novorođenačke i dojenačke dobi koja najčešće iziskuje bolničko liječenje u prva tri mjeseca života. Etiološki uzročnici koji dominiraju ponajprije su respiratorni sincicijski virus (RSV), zatim virus parainfluence, metapneumovirusi (hMPV), bokavirusi (BoV) te adenovirusi i rinovirusi.[21,45–48] Javlja se u kasnu jesen i u zimskim mjesecima, a najčešće se prenosi s prehlađenih ukućana dodirom i kapljičnim putem. Bolest počinje respiratornim katarom, najčešće bez febriliteta, da bi za nekoliko dana zahvatila donje dišne putove u kojima zbog upalnih procesa nastaje opstrukcija na razini malih dišnih putova. Klinički se očituje sekrecijom iz nosa, tahidispnejom (širenjem nosnica, klimanjem glavice, stenjanjem), pjenušavim sekretom u usnoj šupljini i oslabljenim apetitom s teškoćama hranjenja zbog zakašljavanja tijekom obroka. Auskultatorno se nad plućima čuje difuzno produljen ekspirij sa sipnjom i krepitacijama. U težih bolesnika moguće su bradipneja ili čak apnoičke krize, superinfekcija s upalom pluća, dehidracija zbog oslabljenoga peroralnog unosa, a zbog otežanog hranjenja može nastati i aspiracijska pneumonija. Rezultati nužne hematološko-biokemijske obrade neupadljivi su, a radiografskom snimkom pluća registrira se hiperinflacija s mogućim atelektazama. U bakterijskoj superinfekciji karakteristični su povišeni upalni parametri, dok se radiografski može registrirati formirani upalni infiltrat, koji je kod aspiracijske pneumonije tipično smješten u apikalnim dijelovima desnoga plućnog krila.[13,21,45–48]

Bronhiolitis se, prema najnovijim smjernicama, liječi simptomatski – obilnim ispiranjem nosa fiziološkom otopinom te inhalacijama fiziološkom i hipertoničkom otopinom (najčešće 3%-tni NaCl). Unatoč prijašnjim preporukama terapija racemičnim epinefrinom, sistemskim kortikosteroidima i β-agonistima (salbutamol) nema dokazan klinički učinak. Ne pre-

poručuje se ni fizikalna terapija. Terapija kisikom daje se sukladno vrijednostima SO_2 (kad su vrijednosti niže od 90%), dok je kontinuirana uporaba pulsne oksimetrije nužna.[13,21] U težih bolesnika preporučuje se primjena kisika preko nosne kanile velikog protoka (engl. *High-Flow Nasal Cannula* – HFNC), rjeđe i invazivna mehanička ventilacija. Bakterijska superinfekcija liječi se antimikrobnom terapijom za upalu pluća, kao i u djece bez bronhiolitisa.[21,23,24,26,45–47] Novorođenče s teškom kliničkom slikom i/ili aspiracijskom pneumonijom doima se septično, no kvalitetno uzeta anamneza i klinički status s radiološkom potvrdom bolesti ili bez nje može nas navesti na konačnu dijagnozu, a do tada se prema djetetu postupa kao bolesniku s kasnom novorođenačkom sepsom.

Hripavac (pertusis, „magareći kašalj")

Hripavac je respiratorna bolest uzrokovana bakterijama *Bordetella pertussis* ili *Bordetella parapertussis* koja se – za razliku od bronhiolitisa – javlja u ljetnim mjesecima. Recidivirajuće apneje, letargija, tahikardija i u terminalnim stadijima bradikardija s kardiopulmonalnim zatajenjem znakovi su hripavca koji mogu oponašati kliničku sliku kasne novorođenačke sepse, stoga je i hripavac, iako rijedak, ipak jedna od tema ovog rada. U odraslih i veće djece pertusis je većinom blaga respiratorna bolest koja se nakon inkubacije od 7 do 21-og dana razvija tijekom tri stadija. Kataralni stadij traje tjedan dana i prezentacijom potpuno odgovara virusnim infekcijama gornjega dišnog sustava. Paroksizmalni stadij traje 3 – 4 tjedna i karakteriziran je napadajima intenzivnog kašlja tijekom ekspirija nakon čega slijedi grčevit udisaj poput hripanja ili kašlja nalik glasanju magarca (po čemu je bolest i dobila ime). Napadaji su često praćeni crvenilom lica, protruzijom jezika, katkad cijanozom. Mogu se javiti i neurološke komplikacije (konvulzije, gluhoća, sljepoća). Treći je stadij rekonvalescentni stadij, koji može trajati i nekoliko mjeseci.[49–53] Novorođenčad i mlada dojenčad mogu se prezentirati atipičnom kliničkom slikom: u toj populaciji kataralni stadij često izostaje ili je izrazito kratak, a karakteristični napadaji hripanja gotovo redovito izostaju. Moguće komplikacije hripavca jesu teška pneumonija, respiratorna insuficijencija, pertusična encefalopatija i kardijalna dekompenzacija.[52–53] Zbog težine stanja i mogućih komplikacija djeca s hripavcem nerijetko trebaju skrb u jedinicama intenzivnog liječenja. Laboratorijski se registrira znatna leukocitoza (više od 20×10^9/L, katkad i viša od 50×10^9/L) uz apsolutnu limfocitozu, čime se hripavac razlikuje od infekcije uzrokovane drugim bakterijskim uzročnicima. Više vrijednosti leukocita direktno su proporcionalne sa smrtnošću. Radiografski nalaz često je nespecifičan, ali mogu se vidjeti infiltrati u donjem ili srednjem režnju desnoga plućnog krila.[49–51] Uzročnik se dokazuje ponajprije PCR-om, dok je kultivacija na hranilištu gotovo napuštena. Bolest se liječi primjenom azitromicina u dozi od 10 do 12 mg/kg tijekom tri do pet dana uz ostalu suportivnu terapiju. Primjena kortikosteroida i salbutamola nije se pokazala učinkovitom.[49–53] Iako je aktivna imunizacija acelularnim cjepivom znatno reducirala broj oboljelih, hripavac i dalje ostaje mogući uzrok pobola i smrtnosti novorođenčadi i mlade dojenčadi koji se mogu prezentirati kliničkom slikom kasne novorođenačke sepse. Stoga se preporučuje docjepljivanje svih ukućana (strategija *cocooning*), pa i trudnica u trećem tromjesečju (maternalna strategija) ili barem postpartalno kako bi se aktivnom imunizacijom smanjila incidencija bolesti u najugroženijih skupina bolesnika.[49,51,54]

Supraventrikularna tahikardija

Supraventrikularna tahikardija (SVT) najčešća je aritmija u pedijatrijskoj i neonatološkoj populaciji, s incidencijom 1 : 250 novorođenčadi. Nužno je primarno isključiti sinusnu tahikardiju koja se javlja u sklopu infekcije s febrilitetom uz bol, djetetovu uznemirenost, anemiju, hipovolemiju, zatajenje srca te nakon primjene nekih lijekova.[5–8,58–63] Stanje sepse također uzrokuje sinusnu tahikardiju, dok određene supraventrikularne tahikardije mogu stvarati diferencijalnodijagnostičku dilemu zbog slične prezentacije. Za sinusnu tahikardiju karakteristično je da nastane postupno i prestane polagano nakon liječenja osnovnog uzroka. Njezina je frekvencija ispod 220/min, u EKG-u su P-valovi prisutni, pozitivno usmjereni u I. i aVF-odvodu, prethode QRS-kompleksu, PR-intervali su jednaki, a postoji i određena R-R-varijabilnost. SVT je karakteriziran frekvencijom iznad 220/min, P-valovi su odsutni ili neprepoznatljivi, mogu biti invertirani u II., III. i aVF-odvodu, s nevarijabilnošću R-R-intervala te (u odsutnosti bloka grane ili preekscitacije) uskim QRS-kompleksima. SVT redovito brzo nastane i prekine se iznenadno (spontano ili nakon intervencije). Može se podijeliti u atrijsku tahikardiju (ektopičnu atrijsku tahikardiju, multifokalni AT, fibrilaciju ili undulaciju atrija), atrioventrikularnu nodalnu kružnu tahikardiju (engl. *Atrioventricular nodal reentrant tachycardia* – AVNRT) te atrioventrikularnu kružnu tahikardiju (engl. *Atrioventricular reentrant tachycardia* – AVRT). Atrioventrikularna nodalna kružna tahikardija (AVNRT) nastaje kruženjem u području AV-čvora (*nodusa*) i rijetka je u novorođenačkoj dobi. Pri pojavi AVRT-a s ortodromnim provođenjem val depolarizacije širi se u ventrikul redovitim provodnim putem i vraća akcesornim provodnim putem retrogradno, dok u antedromnom provođenju val iz atrija u ventrikul putuje akcesornim putem (anterogradnim tokom) i vraća se preko normalnoga provodnog puta. Ortodromni AVRT najčešći je SVT, javlja se u oko 90%

Tablica 2. Podjela prirođenih srčanih grešaka prema patofiziologiji (modificirano prema referenciji 71.)
Table 2. Pathophysiologic classification of congenital heart disease (modified after reference 71)

Ljevostrane opstruktivne lezije/Left-sided obstructive lesions – kritična koarktacija aorte/critical coarctation of aorta (CoA) – prekid luka aorte/interruption of aortic arch – kritična aortalna stenoza bez ventrikularnoga septalnog defekta (VSD)/critical aortic stenosis with intact ventricular septum – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome (HLHS)
Desnostrane opstruktivne lezije/Right-sided obstructive lesions – pulmonalna atrezija bez VSD-a/pulmonary atresia with intact ventricular septum – kritična pulmonalna stenoza bez VSD-a/critical pulmonary stenosis with intact ventricular septum – ekstreman oblik Fallotove tetralogije (TOF)/extreme form of tetralogy of Fallot – trikuspidalna atrezija/tricuspid atresia – teška Ebsteinova anomalija/severe Ebstein's anomaly – sindrom hipoplastičnoga desnog srca/hypoplastic right heart syndrome (HRHS)
Srčane greške s potpunim miješanjem krvi/CHD with complete mixing of blood – truncus arteriosus (TA) – aortopulmonalni prozor/aortopulmonary window – totalni anomalni utok plućnih vena u desni atrij (TAUPV)/total anomalous pulmonary venous return (TAPVR)
Srčane greške s paralelnom cirkulacijom/CHD with parallel circulation – transpozicija velikih krvnih žila/transposition of great arteries (d-TGA)

djece i najčešće se manifestira u sklopu Wolff-Parkinson-Whiteova (WPW) sindroma.[5–8,58–63,68] Daljnje podjele i elektrofiziološki mehanizmi nastanka prelaze okvire ovog pregleda.

Klinički se SVT koji traje određeno vrijeme manifestira gotovo jednako kao sepsa – novorođenče je letargično, slabo jede, oznojeno, blijede boje kože, oslabljenih perifernih pulzacija s produljenim kapilarnim punjenjem. Ako aritmija perzistira, srčana dekompenzacija može nastati u roku od 24 do 48 sati pa je brzo prepoznavanje i liječenje veoma važno. Kod hemodinamske nestabilnosti ili nemogućnosti postavljanja venskog puta radi se sinkronizirana kardioverzija inicijalnom energijom od 1 J/kg pa se, dođe li do neuspjeha, navedena energija udvostručuje na 2 J/kg.[55–64] Ako je dijete cirkulatorno stabilno, prekid aritmije treba započeti stavljanjem leda ili hladnog obloga na lice novorođenčeta.

Osim navedenoga, vagalni manevri koji dolaze u obzir jesu i povišenje intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka (savijanjem nogu u kukovima uz lagano pritiskanje trbuha, tj. položaj „žabe"). Kompresija očnih bulbusa zbog mogućnosti ozljede nije dopuštena, kao ni masaža karotidnog sinusa jer kompromitira dišni put i pogoršava cerebralni protok.[5–8,60–64] Ne postigne li se uspjeh, uz nužno kontinuirano snimanje EKG-a, primjenjuje se brzi bolus adenozina u dozi od 0,1 mg/kg (maks. 6 mg). Iduća bi doza trebala biti dvaput viša – 0,2 mg/kg (maks. 12 mg). Pri ponovnom neuspjehu, u dogovoru s kardiologom daju se propafenon u dozi od 1 do 2 mg/kg inicijalno, amiodaron 5 mg/kg (maks. 15 mg/kg/dan) ili bilo koji dostupan intravenski β-blokator. Beta-blokatori i amiodaron ne smiju se kombinirati zbog nastanka hipotenzije.[59–63] Ca blokatori (npr., verapamil) ne daju se dojenčadi zbog visokog rizika od ekstremne bradikardije i refraktorne hipotenzije, a kontraindicirani su u primjeni kod WPW sindroma. Prije široko primjenjivan digoksin kontraindiciran je zbog proaritmogenog djelovanja.[60–64] Elektrofiziološka ispitivanja s ablacijom proaritmogenog supstrata prijašnjih su godina bila odgađana za djecu koja su starija od 18 mjeseci i/ili tjelesnom masom iznad 15 kg. Unatoč ograničenim radovima novije spoznaje upućuju na to da je takvo invazivno liječenje (radiofrekventna ablacija i krioablacija) moguće i za manju djecu bez znatnih komplikacija (osobito u obliku razvoja perzistentnog AV-bloka), s naglaskom da su desnostrani akcesorni provodni putovi ipak udruženi s nešto većim neuspjehom same dijagnostičko-terapijske intervencije od ljevostranih.[62–67] Čini se da su jedini ograničavajući čimbenici iskustvo i stajalište interventnoga dječjeg kardiologa. Zahvati kod male djece, tek nakon pomnog odmjeravanja rizika i koristi, provode se u malobrojnim europskim centrima izvrsnosti s posebnim iskustvom u pedijatrijskoj elektrofiziologiji. Odnedavno se takva djeca mogu liječiti i u našoj državi u sklopu Referentnog centra za aritmije i elektrofiziologiju srca.

Srčane greške ovisne o arterijskom (Botallovu) duktusu

Prevalencija prirođenih srčanih grešaka jest 7 – 8‰; od toga ih 60% otpada na VSD (ventrikularni septalni defekt), ASD (atrijski septalni defekt) i PDA (perzistentni arterijski duktus).[60,61,68–71] Dio srčanih grešaka ovisnih o otvorenosti arterijskog kanala, osim cijanozom, primarno se prezentira kliničkom slikom sepse, a neprepoznate i/ili neadekvatno liječene imaju visoku stopu smrtnosti pa su zato predmet ovog rada.[60,61,68–71]

Osim Clarkove klasifikacije prema patogenezi,[72] srčane greške mogu se podijeliti i prema patofiziologiji.[71] Općenito se dijele na ljevostrane opstruktivne lezije, koje imaju pojačan protok krvi kroz plućnu cirkulaciju, a nedostatan u sistemskoj cirkulaciji, zatim desnostrane opstruktivne lezije, tj. one sa smanjenim protokom kroz pluća, srčane greške s paralelnom cirkulacijom te greške s potpunim miješanjem krvi (tablica 2.). Neke srčane greške očituju se (u većini slučajeva) već u prvim satima ili danima života s kliničkim znakovima šoka zbog kompromitacije krvotoka. U njih se ubrajaju sindromi hipoplastičnoga lijevog i desnog srca te trikuspidalna i pulmonalna atrezija bez VSD-a. Druge (transpozicija velikih krvnih žila bez VSD-a, trunkus arteriozus, aortopulmonalni prozor, ekstremni oblik Fallotove tetralogije (TOF), totalni anomalni utok plućnih vena (TAUPV)) prezentiraju se već u prvom tjednu respiratornim distresom uz izraženu cijanozu pa se vrlo brzo postavlja sumnja na prirođenu srčanu grešku.

Za ovaj su prikaz važni: prekid luka aorte, kritična aortalna stenoza i koarktacija aorte. Njih karakterizira prisutnost srčanog šuma pa se nerijetko dijagnoza postavlja u samom rodilištu nakon ehokardiografske procjene konzultiranoga pedijatrijskog kardiologa. Ako se djeca neprepoznata otpuste kući, medijan kliničke manifestacije trenutak je zatvaranja Botallova duktusa na prijelazu iz prvog u drugi tjedan života. Novorođenčad se prezentira tahikardijom, tahipnejom bez dispneje, prvotno blijedo-sivkastim koloritom, poslije cijanozom uz snižene vrijednosti SO_2.[60,61,68] Test hiperoksije može pomoći pri razlučivanju srčanog od plućnog uzroka cijanoze. On se izvodi davanjem 100%-tnog kisika preko maske sa spremnikom, na što se u cijanozi kardijalne geneze ne bilježi poboljšanje ili normalizacija SO_2, tj. izostaje porast pO_2 koji ne prelazi 1,5 – 4 kPa. Nužni su i radiografska obrada toraksa radi isključenja intrapulmonalnih zbivanja te ultrazvuk srca koji je ujedno i zlatni standard za postavljanje dijagnoze srčane greške. Pri osnovanoj sumnji u sve cijanotične novorođenčadi do ehokardiografske potvrde dijagnoze daje se Prostin VR (aloprostadil, prostaglandin E_1 – PGE) u dozi od 0,05 do 0,1 μg/kg/min iv. (maksimalna doza 0,4 μg/kg/min). Doza se može postupno snižavati, ali uz ehokardiografski nadzor prohodnosti Botallova duktusa. Osim febriliteta, hipotenzije i proljeva, glavna nuspojava Prostina VR jest apneja pa se, ako je indicirano, može dati aminofilin u dozi od 5 mg/kg iv. inicijalno tijekom 20 min, a zatim kontinuirano 0,2 mg/kg/h.[60,61,68,70,73–76] Za konačnu dijagnozu u odgovarajućem centru izvrsnosti kod nekih prirođenih srčanih grešaka radi se kateterizacija srca kako bi se upotpunio dijagnostički slijed i stvorila kompletna slika o srčanoj grešci. Ako je indicirano, kateterizacija srca u istom aktu može postati i terapijska jer se nakon vizualizacije srčanih struktura može napraviti balonska atrioseptostomija kojom se rastereću desni atrij, omogućava miješanje venske i arterijske krvi i povećava priljev krvi u sistemski krvni optok.[77] Navedeni postupci odgađaju konačnu kardiokirurško intervenciju do potpune kardiopulmonalne stabilizacije i mirne pripreme za kirurški zahvat. Pri razvoju kardijalnog zatajenja s kardijalnim šokom, prema novim spoznajama, dobutamin je lijek izbora. Dobutamin putem alfa, beta i dopaminergičkih receptora djeluje na smanjenje sistemske vaskularne rezistencije istodobno smanjujući zaopterećenje uz pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje te stimulaciju diureze preko vazodilatacije bubrežnih arterija, bez znatnog učinka na krvni tlak. Primjenjuje se u dozi od 2 do 10 μg/kg/min, a kao i pri ostaloj inotropnoj terapiji, njegova je primjena rezervirana za jedinice intenzivnog liječenja uz kontinuirano praćenje vitalnih funkcija. Dopamin više nije lijek izbora jer osim proaritmogenog djelovanja povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju i time direktno opterećuje ionako oslabljen miokard. U praksi je polako i sigurno svoje mjesto našao i milrinon, inhibitor fosfodiesteraze koji odlično djeluje na kontraktilnost miokarda – poboljšava sistoličku i dijastoličku funkciju miokarda, smanjuje potrebu za kisikom i ne utječe znatnije na vazokonstrikciju i sistemski vaskularni otpor, smanjujući time srčano zaopterećenje. Usto, dobro djeluje na smanjenje plućne vaskularne rezistencije uzrokujući dilataciju plućnog krvožilja putem dušikova oksida. Međutim, njegova primjena indicirana je samo u odsutnosti hipotenzije zbog mogućeg smanjenja koronarne perfuzije. Levosimendan povisuje unutarstaničnu koncentraciju kalcija i time ima pozitivno inotropno djelovanje, ali bez aritmogenog učinka.[78–82] Sve se češće indicira njegova primjena u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi. U našoj zemlji već se niz godina u nekoliko centara izvodi ehokardiografski probir na prirođene srčane greške. Time se omogućavaju rana (prenatalna) dijagnoza srčane greške i pravodobno davanje kontinuirane infuzije prostaglandina neposredno nakon rođenja te zbrinjavanje bolesnika u odgovarajućem centru izvrsnosti. Navedenim postupcima smanjuju se broj komplikacija te ukupni mortalitet i morbiditet novorođenčadi sa srčanim anomalijama i, naposljetku, snižava ukupan trošak liječenja.[73,83,84] Zbog ograničene osjetljivosti te metode (60 – 80%)[83,84] u brojnim je zemljama uveden i postnatalni probir na hemodinamski znatne srčane greške pulsnom oksimetrijom kako bi se u ranoj fazi, prije zatvaranja Botallova duktusa, takva srčana greška otkrila, dijete uputilo u odgovarajuću ustanovu i na vrijeme učinio spasonosni kirurški zahvat sa što manje perioperativnih komplikacija. Iako su studije i dalje u tijeku, zasad je poznato da je specifičnost takvog testa, ovisno o

centru i metodi probira, oko 95%, a osjetljivost ispod 75%.[100–104] Stoga je potrebno daljnje praćenje probira kako bi se napravila visokokvalitetna metoda sa što manje lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata.[85–89]

Hipoglikemija

Snižena vrijednost glukoze u krvi u prvih 48 sati života javlja se u sklopu neprimjerenoga peroralnog unosa odnosno odgođenog hranjenja, tj. gladovanja novorođenčadi. Razlozi tomu jesu što novorođenčad ima smanjene rezerve i oslabljenu mobilizaciju energije iz masnog tkiva s posljedično smanjenom sposobnošću prikladne korekcije nižih vrijednosti glikemije. Ostali su uzroci tranzitorna hipoglikemija novorođenčeta, hiperinzulinizam bilo koje etiologije i hipopituitarizam. Nakon 48 sati hipoglikemija može biti inicijalni znak niza metaboličkih bolesti (npr., neketotičke hipoglikemije, poremećaja oksidacije masnih kiselina, defekata glukoneogeneze, poremećaja metabolizma ugljikohidrata...). Prema današnjim spoznajama i stajalištima, hipoglikemijom se smatra vrijednost glikemije ispod 2,6 mmol/L, dok se prije pretpostavljene vrijednosti (asimptomatskih hipoglikemija) u rasponu od 2,5 do 1,67 mmol/L zbog patoloških somatosenzornih potencijala više ne uzimaju kao euglikemičke. Klinički se simptomatska hipoglikemija očituje adrenergičkim simptomima: tahikardijom, tahipnejom, bljedilom, tremorom, intenzivnim plačem i iritabilnošću, zatim kolinergičkim simptomima: oznojenošću te neuroglikopeničkim znakovima: letargijom, hipotonijom, poremećajem svijesti, konvulzijama i komom. Nije rijedak ni nastanak generalizirane cijanoze zbog čega niska vrijednost glikemije potpuno oponaša gore navedena klinička stanja. Uz nužno uzimanje dodatnih biokemijskih nalaza (ketoni, inzulin, C-peptid, hormon rasta, ACTH, kortizol, amonijak), za pravovaljanu procjenu etiologije obvezatna je potvrda hipoglikemije i venskim uzorkovanjem krvi. Nakon verifikacije niskih vrijednosti šećera u krvi odmah se primjenjuje bolus 10%-tne glukoze 2 – 5 mL/kg, koji se može u nekoliko navrata ponoviti, a zatim se daje kontinuirana infuzija 5 – 8 pa sve do 10 mg/kg/min. Uporaba glukagona rezervirana je za hiperinzulinizam i poremećaje svijesti bez mogućnosti uspostave venskog puta, a daje se u dozi od 0,025 do 0,3 mg/kg im.[90–93,95] U dijagnostičkom slijedu potrebno je isključiti ostala klinička stanja koja u podlozi imaju hipoglikemiju kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija, razne genske bolesti, sepsa, prirođene srčane greške.

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (s gubitkom soli)

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) monogenska je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno (gen CYP21A2 na kromosomu 6p21).[94–96] Muška i ženska djeca podjednako su zahvaćena. U 90% slučajeva uzrokovana je manjkom 21-hidroksilaze, enzima koji sudjeluje u sintezi kortizola s posljedičnim smanjenim stvaranjem tog hormona. S obzirom na to da je kortizol glavni regulator sekrecije ACTH, pojačano se izlučuju CRF (faktor izlučivanja kortikotropina) i ACTH (adrenokortikotropni hormon), što rezultira ubrzanim stvaranjem intermedijarnih steroida uz hiperplaziju nadbubrežne žlijezde. Postoje četiri oblika KAH-a uzrokovanog manjkom 21-hidroksilaze: potpuni defekt sa sindromom gubitka soli i nepotpuni ili parcijalni bez gubitka soli (klasični oblici) te neklasični simptomatski – koji se javlja u kasnijoj dobi u obliku preuranjenog puberteta i neklasični asimptomatski oblik koji nema kliničke znakove poremećaja. Deficiti potonjih enzima manifestiraju se drugačijom kliničkom slikom i nakon novorođenačke dobi pa oni neće biti predmetom ovog razmatranja. Budući da se djevojčice rode s dvosmislenim spolovilom zbog intrauterinog djelovanja virilizirajućih hormona, dijagnoza se može postaviti već u rodilištu, iako ima slučajeva da se određen broj djevojčica proglasi dječacima sa slabije razvijenim spolovilom i neprepoznati se otpuste kući. Dječaci nerijetko imaju samo tamnije pigmentiran skrotum, bez ostalih znakova i simptoma. Klinička manifestacija bolesti javlja se najčešće u drugom tjednu života u obliku adrenalne krize s dehidracijom, hipotenzijom, bljedilom, cijanozom, hladnom kožom orošenom znojem, s acidozom, hipoglikemijom i poremećajem elektrolita – hiponatremijom i hiperkalemijom. Zbog kasno postavljene dijagnoze djeca nerijetko umru od šoka i kardiocirkulatornog zatajenja. Za dijagnozu je zapravo najvažnije inicijalno postavljanje sumnje kako bi se brzom biokemijskom analizom (registriranim poremećajem acidobaznog statusa i elektrolita) sumnja potvrdila i pravodobno započelo liječenje. Ono se sastoji u nadoknadi volumena, korekciji elektrolita i acidobaznog statusa te nadoknadi glukokortikoida.[90,94–99] Definitivna dijagnoza postavlja se hormonalnom obradom, tj. verificiranjem povišenih vrijednosti 17-hidroksiprogesterona (17-OHP), pregnantriola, ACTH i renina u plazmi uz uredne ili snižene vrijednosti kortizola te povišene razine adrenalnih androgena i 17-ketosteroida u urinu.[99–103] Supstitucijskim liječenjem glukokortikoidima (hidrokortizon u dozi od 10 do 20 mg/m^2 u 3 doze, a u akutnoj krizi u triput višoj dozi, tj. 30 – 50 mg/m^2) te mineralokortikoidima (fludrokortizon – Florinef u dozi od 0,05 do 0,3 mg/dan) uz korekciju hipoglikemije i dehidracije te peroralnu nadoknadu NaCl 1 – 3 g/dan (podijeljeno u tri doze) dolazi do normalizacije adrenalnih hormona, acidobazne i elektrolitske ravnoteže.[94–99] Time se postižu uredan rast i razvoj te prevenira nastanak

preuranjenog puberteta sa svim somatskim i psihičkim posljedicama.

Metaboličke bolesti

Bolesti metabolizma oduvijek su liječnicima bile diferencijalnodijagnostički i terapijski problem jer se s njima rijetko susrećemo, o njima malo znamo, a medicinske su spoznaje o tim bolestima svakodnevno sve veće i šire pa, zapravo, razvojem dodatnih dijagnostičkih metoda postaju najbrže rastućom znanošću u sklopu pedijatrije.

U ovom pregledu primarno su izdvojene bolesti koje se doimaju kao kasna novorođenačka sepsa i javljaju se u tom razdoblju. Metaboličke bolesti manifestiraju se ovisno o osnovnome metaboličkom poremećaju. Neurološkim simptomima (oslabljenim sisanjem i hranjenjem, hipotonijom, letargijom, poremećajima svijesti) uz hiperamoniemiju s acidozom ili bez nje manifestiraju se galaktozemija, nasljedna intolerancija fruktoze, poremećaji ciklusa ureje, leucinoza te organske acidurije zbog poremećaja metabolizma aminokiselina razgranatog lanca (najčešće propionska i metilmalonska acidurija). Slični simptomi vidljivi su tijekom gladovanja djeteta s poremećajem razgradnje masnih kiselina dugih lanaca, što se laboratorijski očituje razvojem neketotičke ili hipoketotičke hipoglikemije. Djeca s poremećajem glukoneogeneze, određenim tipovima glikogenoze, poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina, nekim oblicima hiperinzulinizma, poremećajem karnitinskog ciklusa i poremećajem ketogeneze klinički se očituju mišićnom slabošću s otežanim uzimanjem obroka, mioglobinurijom, poremećajima srčanog ritma i koagulopatijom. U njih se može registrirati hipoglikemija s laktacidozom ili bez nje, s ketonemijom ili bez nje. Pri poremećaju mitohondrijskog stvaranja energije zbog manjka piruvat dehidrogenaze, poremećaja enzimskih kompleksa respiratornog lanca (koenzim Q, citokrom C...) te nedostatka enzima Krebsova ciklusa osnovni je problem laktacidemija koja uzrokuje hipotoniju, poremećaje svijesti s razvojem srčane i respiratorne insuficijencije ili bez njega. Općenito govoreći, u bolesnika s hiperamoniemijom, laktacidemijom i metaboličkom acidozom s jetrenom lezijom ili bez nje, moguća je kompenzatorna respiratorna alkaloza. U takvim stanjima potreban je poseban oprez da se ne previdi težina stanja.[90,104–111] Terapija je inicijalno simptomatska – ovisno o tipu metaboličke bolesti prekida se peroralni unos i daje se infuzija glukoze u visokoj koncentraciji (7 – 10 mg/kg/min) kako bi se na vrijeme suzbio katabolizam. Uz navedeno mjerama detoksikacije prekida se dodatni priljev toksičnih spojeva. Prema potrebi, indicirane su i mehanička ventilacija te hemodijaliza. Specifična terapija („kokteli“) prelazi okvire ovog teksta i nije dostupna većini ambulanta i bolnica.[105–109] Pri sumnji na takvo stanje preporučuju se vrlo brza uspostava kontakta s liječnicima Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece i upućivanje djeteta na prikladno zbrinjavanje.

Zaključak

Novorođenče septičnog izgleda liječi se kao i ostala hitna stanja, prema strukturiranom pristupu ABCDE, radi pravodobne stabilizacije prije konačnog zbrinjavanja i definitivne dijagnoze. Primjerenim osiguravanjem dišnog puta uz primjenu kisika i manualnu ili (prema potrebi) mehaničku ventilaciju te kontroliranu analgosedaciju (ako je indicirana), prevenira se kardiopulmonalno zatajenje uzrokovano respiratornom nedostatnošću. Rana uspostava venskog puta, nadoknada cirkulirajućeg volumena uz korekciju acidobaznog statusa i elektrolitskog disbalansa iznimno su važne za sprječavanje kardiocirkulatornog zatajenja u inicijalnoj fazi. Također, uzimanje hematološko-biokemijskih uzoraka i uzoraka za mikrobiološku obradu te započinjanje dvojne antimikrobne terapije zlatni su standard radi rane prevencije razvoja septičkog šoka. Dijagnostičko-terapijska intervencija mora se upotpuniti kvalitetnim uzimanjem ciljanih anamnestičkih podataka i kliničkim pregledom svih organskih sustava. Spasonosna je primjena prostaglandina radi održavanja arterijskog duktusa, očuvanja sistemskog krvotoka i prevencije krvotočnog urušaja do konačnog ehokardiografskog isključenja srčane greške. U uznapredovaloj fazi bolesti katkad je nužna i kontrolirana inotropna potpora. Pri teškom općem stanju davanjem kortikosteroida mogu se liječiti šok neosjetljiv na primjenu inotropne terapije, ali i adrenalna kriza u sklopu kongenitalne adrenalne hiperplazije. Hipoglikemija i elektrolitski disbalans mogu se registrirati i promptno liječiti u sklopu kongenitalne adrenalne hiperplazije, ali i niza metaboličkih bolesti i stanja. Zasad nema sustavnih pregleda koji ujedinjuju dijagnostičko-terapijski protokol, no aktualno ispisani prikaz mogao bi biti poticaj pedijatrijskim i neonatološkim društvima da zajedničkim snagama donesu preporuke o zbrinjavanju bolesnika koji se prezentiraju kliničkom slikom kasne novorođenačke sepse.

LITERATURA

1. *Nemsadze K.* Early Detection and Prevention of Neonatal Sepsis. U: Resch B. (ur.). Neonatal Bacterial Infection. InTech; 2013. Dostupno na: https://www.intechopen.com/books/neonatal-bacterial-infection/early-detection-and-prevention-of-neonatal-sepsis. Pristupljeno: 10. 6. 2016.
2. *Salem SY, Sheiner E, Zmora E, Vardi H, Shoham-Vardi I, Mazor M.* Risk factors for early neonatal sepsis. Arch Gynecol Obstetr 2006;274(4):198–202.

3. *Sass L, Karlowitz MG.* Healthcare-associated infections in the Neonate. U: Long SS, Prober CG, Fischer M (ur.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 2769–76.
4. *Stefanovic IM.* Neonatal sepsis. Biochem Med 2011;21(3): 276–81.
5. *Puopolo KM.* Bacterial and Fungal Infections. U: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (ur.). Manual of Neonatal Care. 6. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010, str. 274–300.
6. *Gomella TL, Eyal FG, Zenk KE (ur.).* Infectious diseases, Neonatal sepsis. U: Neonatology Clinical Manual. 7. izd. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2014, str. 434–41.
7. *Stoll BJ.* Infection in the neonatal infant. U: Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J i sur. (ur.). Nelson Textbook of Pediatrics. 19. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, str. 629–48.
8. *Sinha S, Miall L, Jardine L (ur.).* Infection in the newborn. U: Essential Neonatal Medicine. 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 121–36.
9. *Edwards MS.* Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate; 2019. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and%20late-preterm-infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
10. *Edwards MS.* Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate; 2019. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
11. *Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL.* Neonatal sepsis. Medscape; 2015. Dostupno na: https://emedicine.medscape.com/article/978352-overview. Pristupljeno: 16. 6. 2016.
12. *Meštrović J.* Novorođenačke infekcije: novorođenačka sepsa. U: Ivančević Ž (ur.). MSD Pedijatrija. Priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo; 2014, str 2333–8.
13. *Benjak V.* Novorođenče septičnog izgleda. U: Meštrović J i sur. (ur.). Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 316–49.
14. *Victorian Agency for Health Information.* Sepsis in neonate. Victorian Agency for Health Information; 2014. Dostupno na: https://bettersafercare.vic.gov.au/resources/clinical-guidance/maternity-and-newborn-clinical-network/sepsis-in-neonates. Pristupljeno: 7. 6. 2016.
15. *de Cássia Silveira R, Giacomini C, Soibelmann Procianoy R.* Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. Rev Bras Ter Intens 2010;22(3):280–90.
16. *Rožmanić V, Lah-Tomulić K, Gazdik M, Ahel V.* Sepsa i meningitis u novorođenčeta. Pediatr Croat 2004;48(Supl. 1): 94–100.
17. *Satenahalli V.* Neonatal sepsis in Slideshare Education. Health and Medicine; 2016. Dostupno na: https://www.slideshare.net/virajsathenahalli/neonatal-sepsis-29904147. Pristupljeno: 8. 8. 2016.
18. *Adler LC, DiMaggio J, Zieve D, Conaway B (ur.).* Neonatal sepsis. U.S. National Library of Medicine. MedlinePlus; 2016. Dostupno na: https://medlineplus.gov/ency/article/007303.htm. Pristupljeno: 11. 8. 2016.
19. *Committee on Infectious Diseases; Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA.* Policy Statement – Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) disease. Pediatrics 2011;128(3):611–6.
20. *Schulman J, Dimand JR, Lee HC, Duenas GV, Bennet MV, Gould JB.* Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. Pediatrics 2015;135(5):826–33.
21. *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ur.).* Respiratory Syncytial Infections. U: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021, str. 682–92.
22. *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ur.).* Group B Streptococcal Infections. U: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021, str. 762–8.
23. *Dong Y, Speer CP.* Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F257–63.
24. *Fuchs A, Bielicki A, Mathur S, Sharland M, Van den Anker JN.* Antibiotic Use for Sepsis in Neonates and Children: 2016 Evidence Update. WHO Review; 2016. Dostupno na: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix4_sepsis.pdf. Pristupljeno: 5. 11. 2018.
25. *Meissner HC.* Bronchiolitis. U: Long SS, Prober CG, Fischer M (ur.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 1212–23.
26. *Debock I, Flamand V.* Unbalanced neonatal $CD4^+$ T-cell immunity. Front Immunol 2014;5:393.
27. *Adib M i sur.* Procalcitonin: A Reliable Marker for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. Iran J Basic Med Sci 2012;15(2): 777–82.
28. *Pontrelli G i sur.* Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infect Dis 2017;17:302.
29. *Hasan F, Khan SA, Maharoof MK, Niyaz M.* Role of procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. Int J Contemp Pediatr 2017;4(2):383–9.
30. *Rhodes A i sur.* Survinig Sepsis Campaign: Intenational Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med 2017;45(3):486–552.
31. *Levy MM, Evans LE, Rhodes A.* The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med 2018;46(6): 997–1000.
32. *Kawasaki T.* Update on Pediatric Sepsis: a review. J Intensive Care 2017;5:47.
33. *Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B i sur.* Principles of fluid management and stepwards in septic shock: it is

time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann Intens Care 2018;8:66.

34. *Avni T, Larod A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A.* Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoSOne 2015;10(8):e0129305.
35. *Pollard S, Edwin SB, Alaniz C.* Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. Pharm and Therap 2015;40(7):438–42, 449–50.
36. *Lampin ME i sur.* Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. Acta Pediatr 2012;101(9):e426–30.
37. *Ventura AM i sur.* Dopamine increases mortality in pediatric septic shock: Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. Crit Care Med 2015;43:2292–302.
38. *Ruos JL, McPherson C, Dinardo J.* Inotrope and Vasopressor Support in Neonates. NeoReviews 2015:16(6):e351–61.
39. *Houwink AP, Rijkenberg S, Bosman RJ, van der Voort PH.* The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. Crit Care 2016;20:56.
40. *Maconochiea IK, Binghamb R, Eichc C i sur.; Paediatric life support section Collaborators.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Paediatric life support. Resuscitation 2015;95:223–48.
41. *Samuels M, Wieteska S (ur.*). The child in shock. U: Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014., str. 120–32.
42. *Singh Y, Katheria AC, Vora F.* Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. Front Pediatr 2018;6:2.
43. *Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA.* Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. Crit Care Med 2005;33(4):855–9.
44. *Saethi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK.* Adrenal status in children with septic shock using low dose stimulation test. Pediatr Crit Care Med 2007;8(1):23–8.
45. *Ralston SL i sur.* Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics 2014;134(5):e1474–502.
46. *Lin JA, Madikians A.* From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. World J Crit Care 2015;4(3): 152–8.
47. *Baron J i sur.* Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. J Pediatr Pharmacol Ther 2016;21(1):7–26.
48. *Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S.* Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. Int J Infect Dis 2015;25:45–52.
49. *Dejanović S, Tešović G.* Hripavac. Pediatr Croat 2014;8(Supl. 1): 23–8.
50. *Tešović G.* Infekcije respiratornog sustava u djece – novosti u primjeni azitromicina. Medicus 2008;7(2):21–7.
51. *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ur.*). Pertusis (Whooping Cough). U: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021, str. 620–34.
52. *Huang LT, Ho MY, Chen CM.* A neonate with Bordetella pertusis pneumonia presenting with cough and cyanosis. J Pediatr Resp Dis 2013;9:87–90.
53. *Loniewska B, Kordek A, Michalczyk B, Blazejczak A, Ciechanowska B.* A case of undiagnosed Bordetella pertusis infection in a neonate. Pomeranian J Life Sci 2016;62(2):63–5.
54. *Amirthalingam G.* Strategies to control pertussis in infant. Arch Dis Child 2013;98:552–5.
55. *Kothari DS, Skinner JR.* Neonatal tachycardias: an update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F136–44.
56. *Shaw CK.* Paroxyzmal Supraventricular Tahcycardia in Neonates. Int J Pharm Bio Scienc 2012;3(2):140–5.
57. *Salerno JC, Seslar SP.* Supraventricular Tachycardia. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163(3):268–74.
58. *Killen SAS, Fish FA.* Fetal and Neonatal Arrhythmias. NeoRev 2008;9(6):e242–52.
59. *Ji-Eun B.* Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment and clinical outcome. Korean J Pediatr 2017;60(11)344–52.
60. *Park MK.* Cardiac Arrhythmias: Supraventricular Tachycardia. U: Park MK (ur.). Pediatric Cardiology for Practitioners. 5. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008, str. 417–29.
61. *Zimmerman F.* Supraventricular Tachycardia. U: Koenig P, Hijazi ZM, Zimmermann F (ur.). Essential Pediatric Cardiology. Chicago: McGraw-Hill; 2004, str 301–11, 393–7.
62. *Samuels M, Wieteska S (ur.*). The child with an abnormanl pulse rate or rhythm. U: Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014, str. 107–15.
63. *Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG i sur.* European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). Europace 2017;19(3):465–511.
64. *Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G i sur.; European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology.* Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace 2013;15(9):1337–82.
65. *Backhoff D.* Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Pathways in Infants and Toddlers ≤ 15 kg. Paediatr Cardiol 2016;37(5):392–8.
66. *Ozaki N i sur.* Safety and Efficacy of Radiofrequency Catheter Ablation for Tachyarrhythmia in Children Weighing Less Than 10 kg. Pediatr Cardiol 2018;39(2):384–9.
67. *Puljević D.* Elektrofiziološko liječenje aritmija u djece. Pediatr Croat 2017;61(Supl. 1):107–11.

68. *Sinha S, Miall L, Jardine L (ur.)*. Cardiovascular disorders. U: Essential Neonatal Medicine. 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 194–210.
69. *Dilber D.* Distribucija prirođenih srčanih grešaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i ishoda liječenja. Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu; 2010. Dostupno na: http://medlib.mef.hr/867.
70. *Rožmanić V.* Cijanoza u novorođenačkoj dobi. Paediatr Croat 2009;53(Supl. 1):51–7.
71. *Chowdhury D.* Patophysiology of Congenital Heart Diseases. Ann Card Anaesth 2007;10:19–26.
72. *Clark EB.* Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformationes revisited. Semin Perinatol 1996;20: 465–72.
73. *Ahel V, Čače N, Dessandro S, Rožmanić V.* Uloga rane dijagnostike i liječenja prirođenih srčanih grešaka. Paediatr Croat 2004;48(Supl 1):111–6.
74. *Samuels M, Wieteska S (ur.)*. Approach to the infant with a duct-dependent congenital heart disease. U: Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014, str. 135–7.
75. *Silove RD.* Evaluation of oral and low dose intravenous prostaglandin E_2 in management of ductus dependent congenital heart disease. Arch Dis Child 1985;60(11):1025–30.
76. *Lim DS i sur.* Aminophylline for the Prevention of Apnea During Prostaglandin E_1 Infusion. Pediatrics 2003;112(1 Pt1): e27–9.
77. *Boshoff DE, Gewillig MH.* Creating an Interatrial Communication. U: Butera G, Chessa M, Eicken A, Thompson J (ur.). Cardiac Catheterization for Congenital Heart Disease From Fetal Life to Adulthood. Cham: Springer; 2015, str. 571–89.
78. *Šarić D.* Noviji pristup liječenju zatajenja srca djece. Paediatr Croat 2009;53(Supl. 1):76–81.
79. *Shaddy RE, George AT, Jaecklin T i sur.* Systematic Literature Rewiev on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. Pediatr Cardiol 2018;39(3):415–36.
80. *Brissaud O, Botte A, Cambonie G i sur.* Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. Ann Intens Care 2016;6(1):14.
81. *Masarone D, Valente F, Rubino M i sur.* Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. Pediatr Neonatol 2017;58(4):303–12.
82. *Bistola V, Chioncel O.* Inotropes in acute heart failure. Continuing Cardiology Education 2017;3(3):107–16. Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cce2.59, Pristupljeno: 10. 6. 2018.
83. *Lulić Jurjević R, Lukanović T, Rakić M.* Fetalna ehokardiografija u ranom otkrivanju prirođenih srčanih grešaka. Pediatr Croat 2017;61(Supl. 1):112–7.
84. *Levicki R, Sović S, Malčić I.* Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnostiku srčane bolesti. Liječ Vjesn 2017;139:150–7.
85. *Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M i sur.* Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. The Lancet Child & Adolescent Health 2017;1(2):88–90.
86. *Ewer AK, Martin GR.* Newborn Pulse Oximetry Screening: Which Algorithm Is Best? Pediatrics 2016;138(5): e2016 1206.
87. *Mawson IE, Babu PL, Simpson JM, Fox GF.* Pulse oximetry in newborns with antenatally diagnosed congenital heart disease. Eur J Pediatr 2018;177(5):683–9.
88. *Oster M.* Newborn screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry. UpToDate; 2019. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/newborn-screening-for-critical-congenital-heart-disease-using-pulse-oximetry. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
89. *Centers for Disease Control and Prevention.* Congenital Heart Defects (CHDs); 2018. Dostupno na: https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/hcp.html. Pristupljeno: 14. 11. 2018.
90. *Sinha S, Miall L, Jardine L (ur.)*. Endocrine and metabolic disorders. U: Essential Neonatal Medicine. 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 268–395.
91. *Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD i sur.* Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglicemia in Neonates, Infants and Children. J Pediatr 2015;167(2):238–45.
92. *Hussain K, Dunne MJ.* Hypoglycemia. U: Brook CGD, Brown RS (ur.). Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. 5. izd. Massachusetts Oxford Victoria: Blackwell Publishing; 2005, str. 474–88.
93. *Samuels M, Wieteska S (ur.)*. The child with a decreased conscious level. U: Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014, str. 161.
94. *Wilson T.* Congenital Adrenal Hyperplasia. Medscape; 2018. Dostupno na: https://emedicine.medscape.com/article/919218-overview. Pristupljeno: 5. 8. 2018.
95. *Speiser PW.* Rare Disease Database. NORD National Organization for Rare Disorders; 2016. Dostupno na: https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-adrenal-hyperplasia/. Pristupljeno: 1. 10. 2016.
96. *McKusick VA, Hamosh A.* Adrenal Hyperplasia, Congenital, due to 21-hydroxylase deficiency #201910. OMIM Entry; 2018. Dostupno na: http://www.omim.org/entry/201910. Pristupljeno: 1. 10. 2016.
97. *Boia M, Manea A, Mutica N, Micle I, Marginean O.* Adrenogenital syndrome: positive diagnosis, evolution and prognosis. Journalul Pediatrului 2015;18(71–72):41–3. Dostupno na: http://www.jurnalulpediatrului.ro/magazines/71-72.pdf. Pristupljeno: 1. 10. 2016.
98. *Section on Endocrinology and Committee on Genetics.* Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. Pediatrics 2000;106(6):1511–8.
99. *Forest MG.* Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod Update 2004;10(6):469–85.
100. *Kušec V.* Mjerenje hormona u kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji – dijagnostika i novorođenački probir. Paediatr Croat 2010;54(Supl. 1):27–33.

101. *Ille J.* Prenatalna dijagnostika kongenitalne adrenalne hiperplazije zbog manjka enzima 21-hidroksilaze. Paediatr Croat 2010;54(Supl. 1):44–8.
102. *Grubić Z.* Molekularna dijagnostika kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH-a) zbog manjka 21-hidroksilaze. Paediatr Croat 2010;54(Supl. 1):34–6.
103. *Štingl K.* Molekularna dijagnostika KAH-a zbog manjka 11-hidroksilaze i 17-hidroksilaze/17,20 liaze. Paediatr Croat 2010;54(Supl. 1):37–9.
104. *Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C.* A Clinical Approach to Inherited Metabolic Diseases. Inborn Metabolic Diseases; 2019. Dostupno na: http://eknygos.ls-muni.lt/springer/223/1%20Part/3-48.pdf. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
105. *Sharma S, Kumar P, Agarwal R, Kabra M, Deorari AK, Paul VK.* Approach to Inborn Errors of Metabolism Presenting in the Neonate. Indian J Pediatr 2008;75(3):271–6.
106. *Barić I.* Hitna stanja zbog nasljednih metaboličkih bolesti. U: Meštrović J i sur. (ur.). Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 461–75.
107. *Intensive Care Nursery House Staff Manual.* Inborn errors of metabolism. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center; 2016. Dostupno na: https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/53_Metabolism.pdf. Pristupljeno: 13. 9. 2016.
108. *Barić I.* Kako na vrijeme prepoznati i suzbiti nasljednu metaboličku bolest u novorođenčeta? Paediatr Croat 2011; 55(Supl. 1):167–72.
109. *Barić I.* Akutno ugroženi bolesnici – kako prepoznati i suzbiti nasljedni metabolički poremećaj? Paediatr Croat 2009; 53(Supl. 1):133–7.
110. *Barić I.* Osnovne metaboličke pretrage: indikacije i evaluacija. Paediatr Croat 2004;48(Supl. 1):89–93.
111. *Barić I.* Racionalna dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti. Paediatr Croat 2004;48(Supl. 1):155–9.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2019;141:162–174
https://doi.org/10.26800/LV-141-5-6-22

Pregled | Review

Prirođena manjkavost pulmonalne valvule i disfunkcija atipičnog arterijskog duktusa – izvor širokog spektra kardiovaskularnih anomalija

Congenital absence of the pulmonary valve and dysfunction of fetal duct – source of wide spectrum of cardiovascular pathology

Ivan Malčić[1]✉, Mate Ježina[1], Darko Anić[2], Dorotea Bartoniček[1], Dražen Belina[2], Maja Hrabak-Paar[3]

[1] Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Klinika za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[3] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
PLUĆNI ZALISTAK – anomalije, kirurgija; ARTERIJSKI DUKTUS – anomalije, kirurgija; PRIROĐENE SRČANE GREŠKE – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija; FETUSNO SRCE – anomalije, dijagnostički slikovni prikaz; PRENATALNA ULTRASONOGRAFIJA; EHOKARDIOGRAFIJA; PLUĆNA ARTERIJA – patologija, kirurgija; DEFEKTI SEPTUMA KLIJETKE – kirurgija; KARDIOKIRURŠKI ZAHVATI – metode; UGRADNJA UMJETNOG SRČANOG ZALISKA; PREMJEŠTANJE VELIKIH ŽILA

SAŽETAK. *Cilj*: Prirođena disfunkcija pulmonalne valvule i/ili disfunkcija atipičnog Botallova duktusa u fetalnom životu mogu biti izvorom širokog spektra kardiovaskularnih anomalija. Ciljevi ovog rada jesu opis kliničke slike, prikaz slikovnih dijagnostičkih metoda prenatalno (fetalna ehokardiografija) i postpartalno (ehokardiografija, angiokardiografija, MSCT) te metode liječenja i tijek bolesti ove rijetke anomalije. Sekundarni je cilj upoznati čitateljstvo s ovim stanjem koje se često previdi. *Metode i rezultati*: Prikazujemo četvero bolesnika s entitetom što se očituje afunkcionalnom pulmonalnom valvulom s različitim stupnjem stenoze i insuficijencije te patološkom dilatacijom glavnog stabla i desne grane plućne arterije, a koji su i uzrokom patološke impresije na velike dišne putove i konzekutivne respiratorne insuficijencije, možda i s letalnim ishodom. Barem u troje bolesnika postoji i patološki Botallov duktus, a u većine postoji spektar patoloških promjena u desnim srčanim šupljinama: hipertrofija desne klijetke, razvoj slike nekompaktne kardiomiopatije, trikuspidalna insuficijencija, ali i moguća disfunkcija lijeve klijetke. Dvojica se bolesnika uspješno liječe jer smo se držali propisanih smjernica iz novije literature: 1. prenatalna dijagnoza kao imperativ, 2. rana kardiokirurška operacija s implantacijom valvuliranog provodnika u izlazni trakt desne klijetke, 3. plikacija pulmonalne arterije ili „LeCompteov manevar" radi oslobađanja bronha od kompresije. Dvije bolesnice umrle su zbog insuficijencije desne klijetke ili respiratorne insuficijencije uzrokovane kompresijom na dišne putove. Ni u jednog bolesnika nismo utvrdili delecijski sindrom (delecije 22q11.2 ili 18q) koji se spominje u etiopatogenetskom razmatranju ove anomalije kao dio spektra konotrunkalnih anomalija. *Zaključak:* Prirođena manjkavost pulmonalne valvule i/ili disfunkcija atipičnog Botallova duktusa u fetalnom životu mogući su razlog displazije pulmonalne valvule koja postaje afunkcionalna s posljedičnom stenozom i insuficijencijom te spektrom anomalija u desnim kardiovaskularnim strukturama. Preduvjeti za uspješno liječenje jesu rano prepoznavanje sindroma (prenatalna dijagnostika), rana kardiokirurška intervencija (ligatura duktusa i ugradnja valvuliranog provodnika između desne klijetke i plućne arterije) te plikacija aneurizmatski proširenih plućnih arterija i oslobađanje dišnih putova od njihova pritiska. Spektar promjena bolje se raspoznaje ako se razmatra teoretska pretpostavka o mogućem poremećaju migracije neuroektoderma u mezenhimalnu osnovu za srce kao i kod drugih konotrunkalnih anomalija.

Descriptors
PULMONARY VALVE – abnormalities, surgery; DUCTUS ARTERIOSUS – abnormalities, surgery; HEART DEFECTS, CONGENITAL – diagnostic imaging, surgery; FETAL HEART – abnormalities, diagnostic imaging; ULTRASONOGRAPHY, PRENATAL; ECHOCARDIOGRAPHY; PULMONARY ARTERY – pathology, surgery; HEART SEPTAL DEFECTS, VENTRICULAR – surgery; CARDIAC SURGICAL PROCEDURES – methods; HEART VALVE PROSTHESIS IMPLANTATION; TRANSPOSITION OF GREAT VESSELS

SUMMARY. *Goal*: Congenital absent pulmonary valve with dysfunction and/or atypical ductus Botalli dysfunction (APV/DBD) may cause a wide spectrum of heart anomalies. The goal of this study is to describe the clinical appearance, present prenatal (fetal) and postnatal diagnostic methods, course, and outcome of this rare entity which is often overlooked. *Methods and results*: We present four patients, all with the entity manifested as an absent (dysfunctional) pulmonary valve with various stenosis and insufficiency degrees and as a pathological enlargement of MPA and RPA dilatation, with consecutive pathological impression on large airways and consequently respiratory insufficiency with lethal outcome as a possibility. In at least three patients there was also atypical pathology of DB, and wide spectrum of pathologic changes in the right cavities of the heart: RV hypertrophy, RA enlargement, non-compaction cardiomyopathy and tricuspid insufficiency. In two patients the defect was diagnosed in utero. In these two patients we followed the guidelines suggested in recent literature: 1. prenatal diagnosis as an imperative, 2. early cardiosurgical correction with implantation of valved RV-PA conduit, 3. plication of pulmonary artery or LeCompte manoeuvre in order to relieve the bronchial compression. Two patients died because of right ventricular failure or respiratory insufficiency due to airway compression. Deletion syndrome (22q11.2 or 18q deletions), mentioned in etiopathogenic consideration as a part of the conotruncal anomalies spectrum, was not determined in any of the patients. Surviving patients remain under constant supervision of

pediatric cardiologists. *Conclusion*: Congenital pulmonary valve dysfunction and/or atypical DB dysfunction in fetal period are a possible cause of dysplasia of pulmonary valve with consequent stenosis and insufficiency, as well as a spectrum of anomalies in right cardiac cavities and valves. Prerequisite for successful treatment is early (prenatal) diagnosis of the syndrome, early cardiosurgical intervention (ductus ligation and valved conduit RV-PA implantation), and plication of aneurismatic dilated pulmonary arteries with the aim to relieve the airways of their compression. The spectrum of changes is better recognised if one considers the theoretical assumption about a possible disorder of migration of neuroectoderm into the mesenchymal substructure of the heart, same as with other conotruncal anomalies.

Prirođena manjkavost pulmonalne valvule naziva se još i „ageneza pulmonalne valvule", a u osnovi je spektar grješaka desnih srčanih struktura koje su posljedica nepotpune razvijenosti i stoga poremećene funkcije pulmonalne valvule. Prema literaturi, ovaj se entitet rutinski naziva sindrom APV-a (engl. *Absent pulmonary valve syndrome*).[1] Potpuni ili suptotalni nedostatak listića pulmonalne valvule prvi je definirao dr. Norman Chevers, objavivši tekstove o tome 1846. godine u *London medical gazette*, a *Archives générales de médecine* prenosi ih 1847. godine.[2] Stenoza i insuficijencija nepotpuno razvijene i nekompetentne pulmonalne valvule smatrane su ispočetka razlogom za razvoj patološke dilatacije trunkusa plućne arterije i njezinih obiju grana. Ovisno o drugim pridruženim srčanim abnormalnostima, prema većini dostupne literature, postoje dva glavna oblika. Prvi, češći oblik povezan je s defektom interventrikularnog septuma te se stoga naziva tetralogijskim oblikom, dok je drugi oblik povezan s intaktnim interventrikularnim septumom pa se još naziva izolirani oblik,[3] a u skladu s tim razvijali su se kardiokirurški pristupi. Glavna komplikacija, a ujedno i najvažniji prognostički čimbenik jesu traheobronhalna kompresija i oštećenje plućnog parenhima zbog pritiska aneurizmatski promijenjenih plućnih arterija. Sam odabir liječenja ovisi o mnogim različitim čimbenicima te su se preporuke tijekom povijesti znatno mijenjale.[4,5] Definitivne smjernice za uspješno liječenje ovoga rijetkog sindroma pojavile su se s razvojem fetalne ehokardiografije i ispravnim prepoznavanjem bolesti još intrauterino.[6,7] S razvojem fetalne kardiologije sve se više pozornosti posvećuje Botallovu duktusu i njegovoj interakciji s prostaglandinom. Novije su studije pokazale da je sindrom APV-a nerijetko pridružen anomalnom razvoju Botallova duktusa. Pretpostavlja se da se patološki razvoj tog duktusa odražava na sazrijevanje i normalnu funkciju desnih srčanih struktura, uključujući i pulmonalnu valvulu.[8]

Na osnovi naše prakse, uključujući i iskustva iz fetalne dobi, nalazimo da su bolesnici s osnovnom dijagnozom sindroma APV-a imali najčešće i teške anomalije Botallova duktusa i opsežnije anomalije desnih srčanih struktura nego što se inicijalno opisuje, pa smo odlučili prikazati svoja zapažanja.

Prikaz bolesnikâ

Prikazujemo četvero bolesnika sa spomenutim entitetom koji su hospitalizirani u našoj Klinici u posljednje 3 godine. Sve četvero imalo je fetalni kardiološki pregled, ali čini se da pretraživači nisu uvijek imali na umu mogući sindrom koji želimo prikazati. Kod jedne je bolesnice uočeno nakupljanje tekućine u nuhalnoj regiji (engl. *Fetal nuchal translucency* – FNT) već s 14 tjedana gestacije, ali je poslije (22. tjedna) postavljena samo uopćena sumnja na PSG (bol. 1.). Slično je i s drugom bolesnicom (bol. 3.) kod koje je u GD-u od 23 tjedna također postavljena sumnja na prirođenu srčanu grješku (PSG), s dodatkom da je posrijedi pulmonalna stenoza (PS) s konzekutivnom dominacijom desne klijetke (DV). Pritom se zanemaruje podatak da je prethodna trudnoća prekinuta u gestacijskoj dobi od 14 tjedana zbog cističnog higroma. Kod dvoje djece (bol. 2. i bol. 4.) već je prenatalno postavljena ispravna dijagnoza fetalnom ehokardiografijom. U obojice bolesnika dominirali su vrlo širok trunkus plućne arterije (TPA) i desna grana plućne arterije (DPA), a pulmonalna je valvula kod obojice bila manjkava i očitovala se kao greben bez funkcije otvaranja u sistoli i zatvaranja u dijastoli, dakle, sa stenozom i insuficijencijom (bol. 2.) ili samo s teškom insuficijencijom (bol. 4.). Posljedično su imali HDV sa sumnjom na nekompaktnu kardiomiopatiju desne klijetke, više kod pacijenta 4. nego kod pacijenta 2. (slike 1. A, B, C, D – bol. 2. i slike 2. A, B, C, D – bol. 4.). U obojice bolesnika sumnjalo se na anomaliju DB-a. Kod bolesnika 2. sumnjalo se na malen, restriktivan anomalni duktus putem kojeg se opskrbljuje samo LPA, a koji je odvojen od TPA, odnosno DPA (slike 3. A, B, C, D – bol. 2.). Kod bol. 4. našao se atipičan, širok, tortuotični Botallov duktus putem kojeg se ulazi u TPA, a zatim manjkavom PV-om u DV. Prikazuje se masivna insuficijencija iza trunkusa plućne arterije prema desnoj klijetki, a zatim desne klijetke s teškom nekompaktnom kardiomiopatijom (slike 4. A, B, C, D – bol. 4.). U druga dva

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sci. Ivan Malčić, https://orcid.org/0000-0002-1060-0988,
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 21. prosinca 2018., prihvaćeno 18. travnja 2019.

bolesnika ne posvećuje se pozornost duktusu pri fetalnome kardiološkom pregledu. Zanimljivo je da su sve trudnice imale problema u trudnoći: dvije gestacijski dijabetes melitus i arterijsku hipertenziju, jedna fetalni hidrops i cistični higrom (prekid trudnoće s 14 tjedana), a jedna je prethodno imala spontani pobačaj nerazjašnjene etiologije. Nema podataka o eventualnoj medikamentnoj terapiji tijekom trudnoće. Sva su četiri porođaja bila spontana (vaginalna), jedno je dijete rođeno kao prematurus u dobi od 31. gestacijskog tjedna i s rodnom masom od 1540 g, a ostala su djeca rođena od 36. do 40. tjedna, s normalnom rodnom masom. Troje je djece imalo postnatalno cijanozu s dispnejom i liječena su kisikom, a jedna je bolesnica reanimirana i odmah stavljena na mehaničku ventilaciju uz inotropnu potporu (bol. 1.) (tablica 1.). Na mehaničkoj je ventilaciji zadržana praktički do kraja života u dobi od 2 godine.

Na osnovi podataka iz tablice 2. uočava se velika razlika između prenatalne i postnatalne dijagnoze u dvije bolesnice (bol. 1. i 3.). Premda su obje pregledane (prema dostupnim podatcima, prenatalno u dva navrata), u njih je postavljena samo uopćena dijagnoza mogućeg PSG-a, uglavnom zbog sumnje na ventrikularni septalni defekt (VSD) i pulmonalnu stenozu (PS). U oba je djeteta vidljivo da pri prenatalnoj dijagnozi nije posvećena pozornost na okolnost mogućega patološkog DB-a, dilataciji ili hipertrofiji desne klijetke i pretklijetke ili trikuspidalnoj insuficijenciji (TI). Bolesnica 1. imala je takozvani tetralogijski tip i vjerojatno nije imala DB, a bolesnica 3. imala je izolirani tip s teškim PS-om i širokim krvnim žilama pluća. U bolesnika 2. i 4. opisuju se svi patološki nalazi kod spomenutih segmenata desnog srca pa je na osnovi toga i postavljena ispravna prenatalna dijagnoza APVS-a (engl. *Absent pulmonary valve syndrome*). U obojice se sumnjalo na patološki Botallov duktus, što je pokazala i postnatalna dijagnoza, kao i na kardiomiopatiju desne klijetke, s tim da se kod bolesnika 4., koji ima izolirani oblik APVS-a, izrijekom navodi entitetski oblik kardiomiopatije kao nekompaktna kardiomiopatija desne klijetke (engl. *Right ventricular noncompaction cardiomyopathy* – RV NCCM), a kod bolesnika 2. opisuje se samo hipertrofija desne klijetke. Iznimno je važno napomenuti da je bolesnik s takozvanim tetralogijskim tipom imao malen, stenotičan, atipičan duktus putem kojeg se napajala samo lijeva grana plućne arterije, a koja je bila hipoplastična.

U postnatalnoj dijagnozi svi su bolesnici imali dilataciju desne pretklijetke, insuficijenciju trikuspidalne valvule različita stupnja, dilataciju i hipertrofiju desne klijetke te jasne promjene na manjkavoj pulmonalnoj valvuli koja je bila razlogom teške stenoze u troje bolesnika (1., 2. i 3.), s gradijentom od 60 do 90 mmHg (slika 1. D – bol. 1.), a svi su istodobno imali tešku in-

TABLICA 1. PRENATALNI NALAZ I NEPOSREDNI POSTNATALNI SIMPTOMI I LIJEČENJE / TABLE 1. ANTENATAL FINDINGS AND IMMEDIATE POSTNATAL SYMPTOMS AND TREATMENT

	Prenatalna dijagnoza (nalaz)/Prenatal diagnosis (finding)			Neposredni postpartalni simptomi i liječenje/Immediate pospartal symptoms and treatment				
Bolesnici /Patient	GD/GE	Prenatalna dijagnoza/ Prenatal diagnosis	Maternalne bolesti/ Maternal diseases	GD/GE TT/BW (g)	Porođaj/ Delivery	Očitovanje/ Clinical findings	Neposredno liječenje /Immediate treatment	Inotropnapotpora /Inothrop.Th.
1. K. M.	14 tj./w 22 tj./w	FNT/FNT Sumnja na PSG/Suspicion of CHD	Održavana trudnoća /Maintained pregnancy, GDM, HA	31 tj./w 1540	Spontani /Spontaneous	Cijanoza, resp. insuf. /Cyanosis, respiratory insufficiency	Reanimacija MV-om /Resuscitation MV	Da/Yes
2. K. K.	31 tj./w	APV – PVS + PVI + TPA / DPA/RPA dil. + PDA?	GDM, HA	40 tj./w 3570	Spontani /Spontaneous	Cijanoza, dispneja /Cyanosis, dyspnea	O_2	Ne/No
3. A. N.	23 tj./w 32 tj./w	Sumnja na PSG/Suspicion of CHD (PS, HDV/HRV) PS, VSD, HDV/HRV	Prva tr. CH, prekid tr. u 14. tj. GD-a/First pregnancy CH 14 w – abortion	36 tj./w 3150	Spontani /Spontaneous	Dispneja, cijanoza, resp. insuf. /Dyspnea, cyanosis, respiratory insufficiency	O_2	Ne/No
4. S. M.	33 tj./w	APV – IPV, TI HDV/HRV, dil. DA, dil. TPA i DPA/RPA, abnorm. PDA, NKKMDV/RV NCCM	Jedan spontani pobačaj /One spontaneous abortion	37 tj./w 3100	Spontani /Spontaneous	Cijanoza, tahipneja /Cyanosis, Tachypnea	O_2	Ne/No

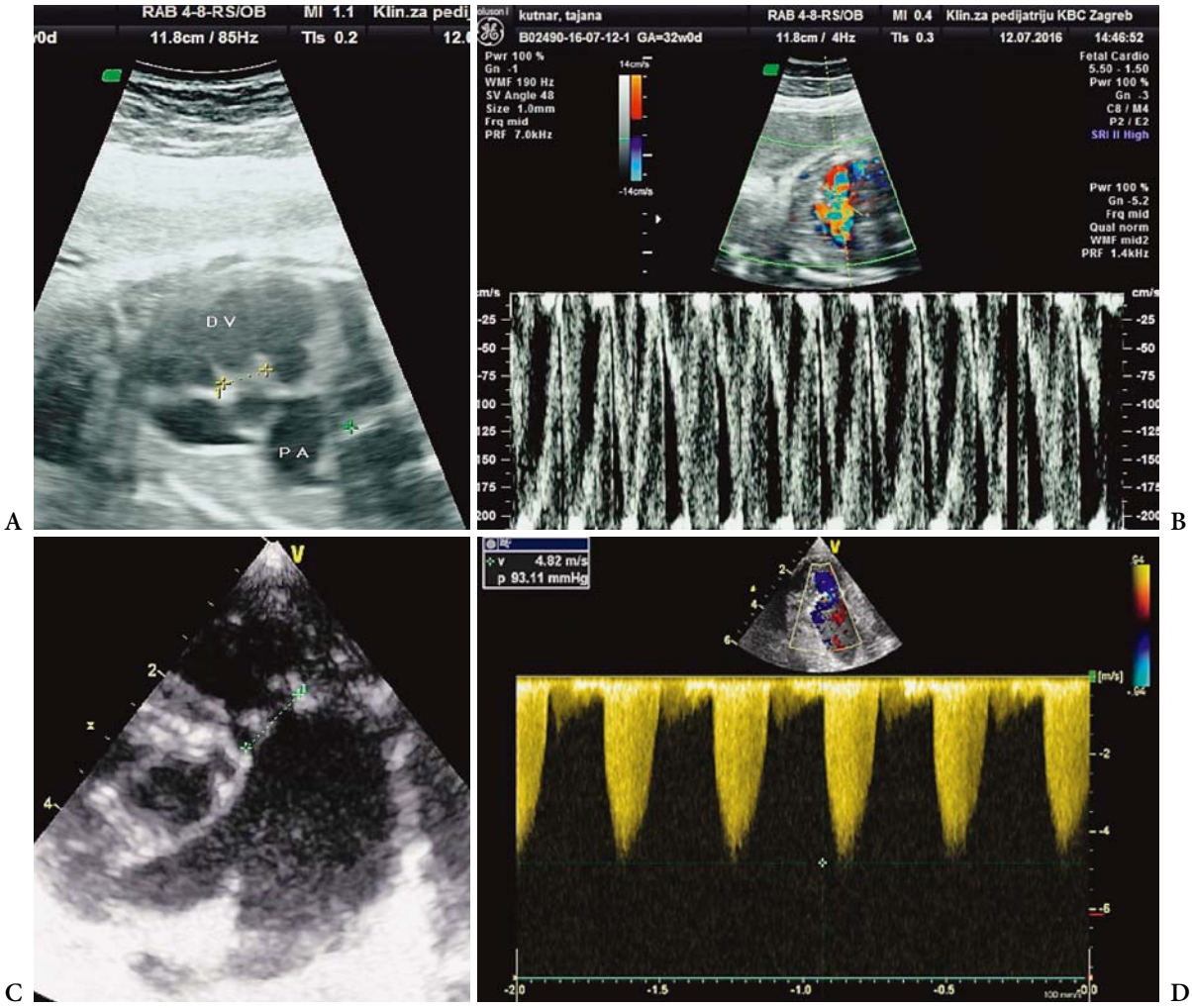
Legenda/Legend: GD/GE – gestacijska dob/gestational age, tj./w – tjedan/week, FNT – fetalna nuhalna translucencija/fetal nuchal translucency, PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease, APV – manjkava pulmonalna valvula/absent pulmonary valve, PS – pulmonalna stenoza, PI – pulmonalna insuficijencija, TPA – trunkus plućne arterije, DPA/RPA – desna plućna arterija/right pulmonary artery, HDV/HRV – hipertrofija desne klijetke/hypertrophy of right ventricle, VSD – ventrikularni septalni defekt, PDA – perzistirajući arterijski duktus, GDM – gestacijski dijabetes melitus, HA – arterijska hipertenzija, CH – cistični higrom, NKKMDV/RV NCCM – nekompaktna kardiomiopatija desne klijetke/Right ventricular noncompaction cardiomyopathy, TT/BW – tjelesna težina/body weight, MV – mehanička ventilacija/mechanical ventilation

Tablica 2. Fetalni i postnatalni nalaz slikovnim metodama (ECHO, MSCT, angiokardiografija) i ishod bolesti
Table 2. Fetal and postnatal findings (imaging methods – ECHO, MSCT, Angio) and outcome of disease

Bol./Pts. Spol/Sex	ECHO prenatalno /ECHO prenatal DB DA dil. TI DV dil. DVH Drugo /DB RA dil TI RV dil RVH other	ECHO, MSCT, angiokardiografija i bronhoskopija postnatalno/ECHO, MSCT, angioscopy and bronchoscopy postnatal DA dil., TI DV dil. DVH DB Drugo /RAdil TI RVdil RVH DB Other	Op. i ishod /Operation and outcome
K. M. ž./f	? ? ? ? ? VSD? Općenita sumnja na PSG (2. trimenon) /General suspicion of CHD	+ + + + ? TF? Stenoza PV-a (90 mmHg) + PVI st. II., VSD subAo, Ao 11 mm – PA 14 mm, DPA 15 mm, LPAH, st. l.b., FISH (–)/PVS (90 mmHg)+PVI Gr II, VSD subAo, Ao 11 mm, PA 14 mm, RPA 15 mm, LPAH, l.b. st.	1. god.: VSD op. + provodnik, 14 . mj. – bp; 2. god. EL /1 y. VSDcl + conduit 14 m – bp; 2 ys – EL
K. K. m./m	+ + + + + VSD Dg.: APVS = VSD, IPV, PS, TPA + DPA dil., DB (abnorm.?), HDV /Diagnosis: APV = VSD, PVI, PS, TPA + RPA dil., PDA (abnormal), RVH	+ + + + + LPAH TPA 24 mm, Ao 11 mm, DPA 23 mm, DB konstriktivan, LPAH, odvojeni DPA i LPA, PVS (64 mmHg + PV insuf. st. II. – III, FISH (–) /TPA 24 mm, Ao 11 mm, RPA 23 mm. DB constrictive LPAH, separate LPA-RPA, PVS (64 mmHg) + PVI II-III	7. tj.: VSD + Contegra 12 mm + DB lig., DPA – TPA red., spojeni DPA – LPA, LPA stent (Ross I.) /7w: VSDcl., Contegra 12 mm, RPA-LPA connect, LPA stent
A. N. ž./f.	– – ? ? + PS + VSD Općenita sumnja na PSG /General suspicion of CHD	+ + + + + ASDII Nema VSD-a, DB aneurizmatski, PS 60 mmHg + PI st. II., TPA 16 mm, LPA 20 mm, FISH (–) /No VSD, DB aneurysm, PVS (60 mmHg + PVI II, TPA 16 mm, LPA 20 mm	8. dan: transanularni patch; 14. dan: Contegra 12 mm; 20. dan: EL /8 d transanullar patch, 14 d Contegra 12 mm, 20 d EL
S. M. m./m.	+ + + + + DPA dil. Dg.: APVS = IPV, PS, TPA + DPA dil., NKKMDV, DB abnorm. /Diagnosis: APV = IPV, PS, TPA + RPA dilatation, NCCMRV, PDA abnormal	+ + + + + RVKM DB atipičan (tortuotičan), aneurizma TPA – DPA, LPAH, NKKMDV, LVCS, FISH (–), st. l. b. /PDA atypical (tortuous), TPA-RPA aneurysm, LPAH, NCCMRV, LVCS, l. br. st.	7. dan: DB lig.; 3 mj.: Contegra 12 mm, LeCompte, oporavak /7d DBlig., 3 mo Contegra 12 mm + LeCompte Recovery

Legenda/Legend: DB – Botallov duktus, DA/RA – desni atrij/right atrium, DV/RV – desni ventrikul/right ventricle, DVH/RVH – desnoventrikularna hipertrofija/right ventricular hypertrophy, PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease, APV – manjkava pulmonalna valvula/absent pulmonary valve, DPA/RPA – desna plućna arterija/right pulmonary artery, VSD – ventrikularni septalni defekt, APVS – sindrom manjkave pulmonalne valvule, PVI – pulmonalna valvularna insuficijencija/pulmonary valve insufficiency, PVS – pulmonalna valvularna stenoza/pulmonary valve stenosis, TPA – trunkus plućne arterije, DPA – desna plućna arterija, HDV – hipertrofija desne klijetke, DPA – desna plućna arterija, NKKMDV/NCCMRV – nekompaktna kardiomiopatija desne klijetke/non compaction cardiomyopathy of right ventricle, LPAH – hipoplazija lijeve plućne arterije/left pulmonary artery hypoplasia, st. l. b. – stenoza lijevog bronha, EL – egzitus letalis/exitus letalis, bp – bronhopeksija, m./m – muško/male, ž./f – žensko/female, PDA – persitent ductus Botalli, VSDcl. – closure of VSD, Dblig. ductus Botalli ligation

suficijenciju na istoj razini stupnja II. – III., dok kod bolesnika 4. dominira samo teška insuficijencija bez registrirane stenoze (slika 2. C – bol. 4.). Pouzdano nalazimo patološki DB u troje bolesnika (2., 3. i 4.), s tim da je jedan duktus bio konstriktivan i usmjeren u hipoplastičnu lijevu plućnu arteriju (PA) koja je bila odvojena od desne (slike 3. B, C, D – bol. 2.) u okviru takozvanog TF tipa. Jedan je DB bio aneurizmatski proširen (bol. 3.), a jedan je bio atipično tortuotičan i širok (slika 4. – bol. 4.). Valja sumnjati na anomaliju duktusa i kod prve bolesnice (bol. 1.), koja se rodila kao prematurno dijete, ali dijagnostički nije verificiran u razdoblju do kada se teoretski mogao odgođeno zatvoriti (3 mjeseca od rođenja), no moguća je i potpuna odsutnost duktusa jer je riječ o takozvanom TF tipu APVS-a. Svi su bolesnici uz aneurizmatsko proširenje TPA imali i izrazitu dilataciju DPA, a samo je jedno dijete imalo izrazito široke obje grane plućne arterije (bol. 3.). Zapažamo da ih je čak troje imalo hipoplaziju lijeve grane plućne arterije (bol. 1., 2. i 4.) (slike 3. i 4.), dok je bol. 2. imao ekstremnu hipoplaziju LPA koji se punio putem restriktivnog DB-a, a inicijalno je bio potpuno odvojen od DPA. U bolesnice 3., kod koje se prenatalno spominje VSD, ne nalazimo ga postnatalno, a dvoje bolesnika (bol. 1. i 2.) imaju desnostrane anomalije sa subaortalnim VSD-om. Srednji tlak u plućnoj arteriji (mPA) kod jedne je bolesnice (bol. 1.) bio 31 mmHg (mjeren u dobi od 11 mjeseci), a drugi su bolesnici imali mPA ispod 25 mmHg (bol. 2., 3. i 4.). Pojam Fallotova tipa APV-a (engl. *Fallot-type APV*) nigdje nismo stavljali jer držimo da on ustvari ne postoji, već se u literaturi navodi prema inerciji i ima samo povijesno značenje. Naime, TF (Fallotova tetralogija) ima drugačija svojstva, što je poslije detalj-

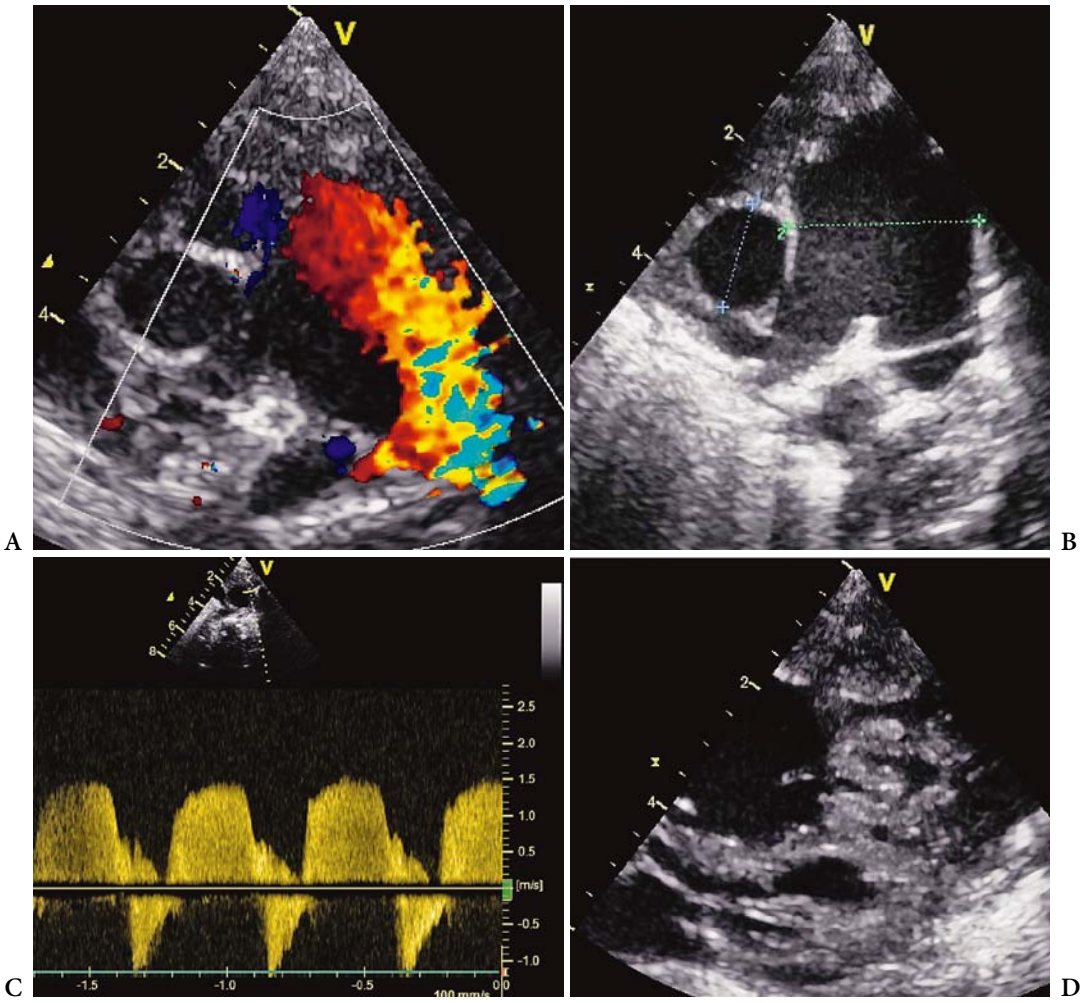


Slika 1. A) Fetalni ehokardiografski (2D) prikaz sindroma APV-a s patološkom dilatacijom trunkusa plućne arterije (PA). Nalazi se i široki subaortalni VSD; B) Fetalni doplerski prikaz manjkave pulmonalne valvule sa stenozom i insuficijencijom; C) Postnatalni prikaz grebena na razini očekivane pulmonalne valvule uz izrazitu dilataciju trunkusa plućne arterije; D) Doplerski prikaz izrazito visokoga gradijenta na mjestu manjkave pulmonalne valvule (više od 90 mmHg)

Figure 1. A. Fetal echocardiographic (2D) image of absent pulmonary valve with a pathologic pulmonary trunk dilatation. Subaortic ventricular septal defect is also found. B. Fetal Doppler image of absent pulmonary valve with stenosis and insufficiency. C. Postnatal image of the ridge on the level of expected pulmonary valve with pronounced pulmonary trunk dilatation. D. Doppler image with an exceptionally high gradient at the place of the absent pulmonary valve (more than 90 mmHg)

no razjašnjeno u raspravi i potkrijepljeno referencijama 14. i 15.

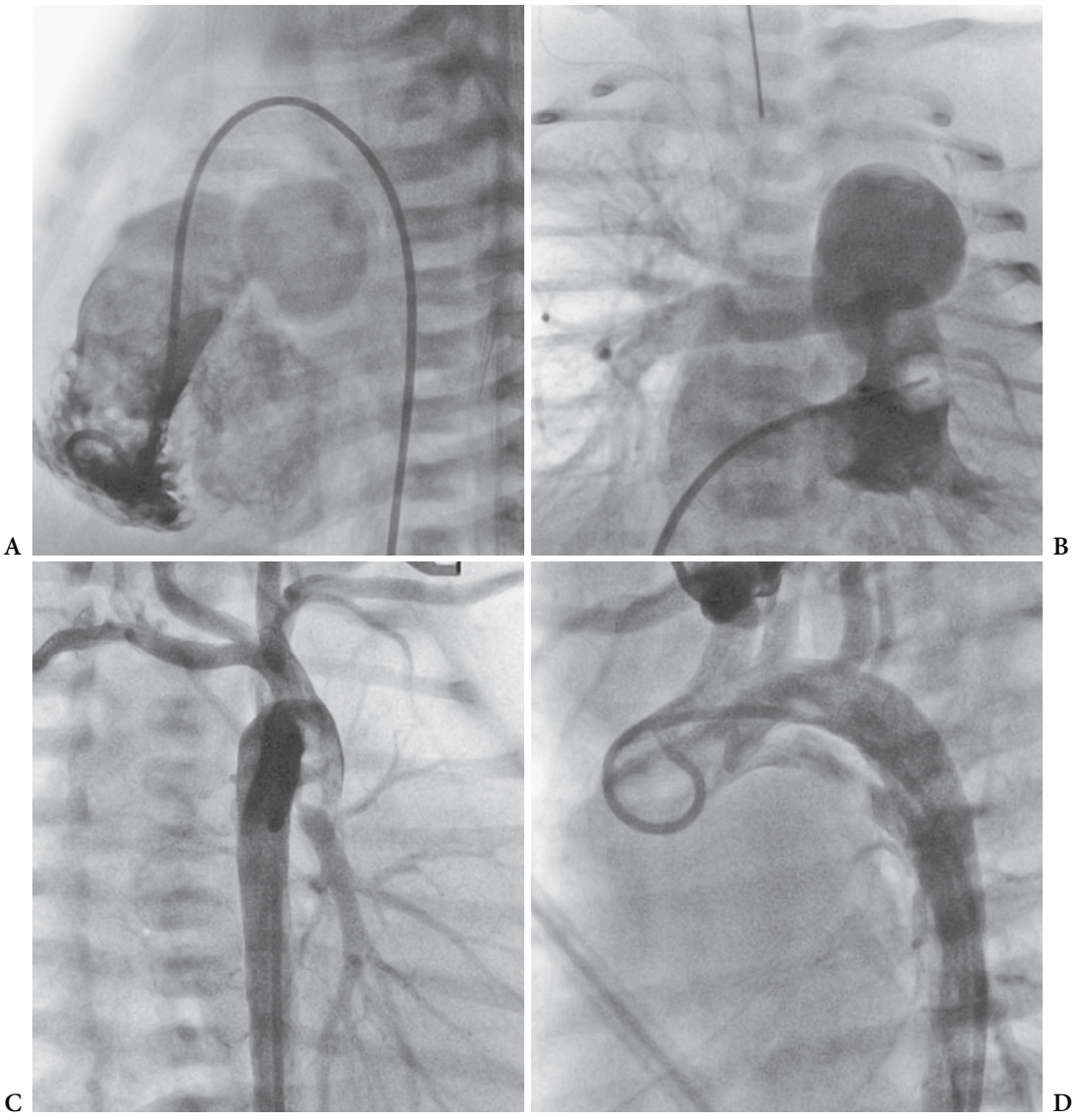
Među slikovnim metodama koje pomažu pri razjašnjenju osobitih anatomskih promjena i odnosa, kao i evolucije ove anomalije ističe se kompjutorizirana tomografija. Ipak, sâm slikovni prikaz može biti nedostatan bez drugih kliničkih simptoma i slikovnih pretraga. Npr., restriktivan i atipičan DB može izgledati u izoliranom prikazu kao aortopulmonalna kolaterala (slika 5. A – bol. 2.), a posrijedi je atipičan, restriktivan DB putem kojeg se napaja hipoplastični LPA (koji nije u konekciji s ostalim dijelovima plućnog stabla). Neki prikazi zorno pokazuju izrazitu dilataciju trunkusa i plućnih arterija (desne i/ili lijeve grane), a i njihovu moguću progresiju (slika 5. B – bol. 4.). Progresija je u skladu s razvojem kliničke slike, odnosno s opstrukcijom lijevog bronha zbog dilatacije TPA ili DPA. Pravodobni prikaz dopušta odluku o što hitnijoj kardiokirurškoj intervenciji jer potpuna opstrukcija bronha dovodi do atelektaze lijevog pluća i moguće ireverzibilnosti stanja iz kojeg je oporavak vrlo otežan (slike 5. C i D). Prikaz MSCT-om može se nadopuniti bronhoskopijom. Dvoje naših bolesnika (bol. 1. i 4.) doživjelo je atelektazu cijeloga lijevog pluća. Ranom kardiokirurškom intervencijom kod bolesnika 4. spriječeni su vjerojatni letalni ishod bolesti ili dugotrajno i mukotrpno zbrinjavanje djeteta zbog terminalne respiratorne insuficijencije (bol. 1.).



Slika 2. A) Izrazita dilatacija glavnog stabla plućne arterije uz manjkavu pulmonalnu valvulu i masivnu insuficijenciju te prikaz obojenim doplerom vrlo širokog Botallova duktusa; B) Dvodimenzionalni postpartalni prikaz izrazite dilatacije trunkusa plućne arterije i manjkave pulmonalne valvule; C) Doplerski prikaz masivne insuficijencije manjkave pulmonalne valvule; D) Dvodimenzionalni prikaz hipertrofične desne klijetke s nekompaktnom kardiomiopatijom

Figure 2. A. Pronounced dilatation of the main pulmonary artery with massive insufficiency of absent pulmonary valve and a color Doppler image of extremely dilated ductus arteriosus Botalli. B. 2D echo postpartum image showing extremely dilated main pulmonary artery and absent pulmonary valve. C. Doppler image of massive insufficiency in absent pulmonary valve. D. 2D echo image of hypertrophic right ventricle with non compaction cardiomyopathy – NCCM

Dvije su bolesnice umrle (bol. 1. i 3.). Prva bolesnica praktički je cijeli život bila vezana uz respirator zbog lezije dišnih putova jer je vođena kao TF, a VSD joj je zatvoren s godinu dana, uz ugradnju provodnika DV-PA, ali bez LeCompteova manevra. I dalje je patila od atelektaze pluća, pa i usprkos naknadno učinjenoj bronhopeksiji umire u dobi od 2 godine. Bolesnica br. 3 najprije je liječena postavljanjem transanularnog *patcha* u dobi od 8 dana (vjerojatno zbog dominantne stenoze), nakon čega se stanje znatno pogoršalo, a u dobi od 2 tjedna dobila je valvulirani provodnik, ali je usprkos tomu za nekoliko dana umrla zbog desnostranoga srčanog zastoja i multiplog zatajenja organa u postoperativnoj sepsi. Bolesnik 2. operiran je u dobi od 7 tjedana: zatvoren je VSD, postavljen Contegrin provodnik od 12 mm s valvulom, reducirane su aneurizmatske dilatacije TPA i DPA, ligiran je restriktivan DB prema LPA, spojen je LPA s TPA i DPA i ugrađen stent u hipoplastični LPA. Uslijedio je odličan oporavak (Ross I.). Rekateterizacija u dobi od 14 mjeseci pokazuje recidivirajuću aneurizmu desne grane plućne arterije (slike 6. A i B – bol. 2.) i stenotički proces s insuficijencijom na pripoju provodnika (slike 6. C i D – bol. 2.). Na slikama se i dalje vidi hipoplastični LPA i pretežit protok kontrasta kroz desno pluće. Bolesnik 4. imao je ligaturu tortuotičnog (širokog) DB-a u dobi od 7 dana, a nakon atelektaze lijevog pluća, zbog kompresije DPA na lijevi bronh, u dobi od 3 mj. učinjen mu je



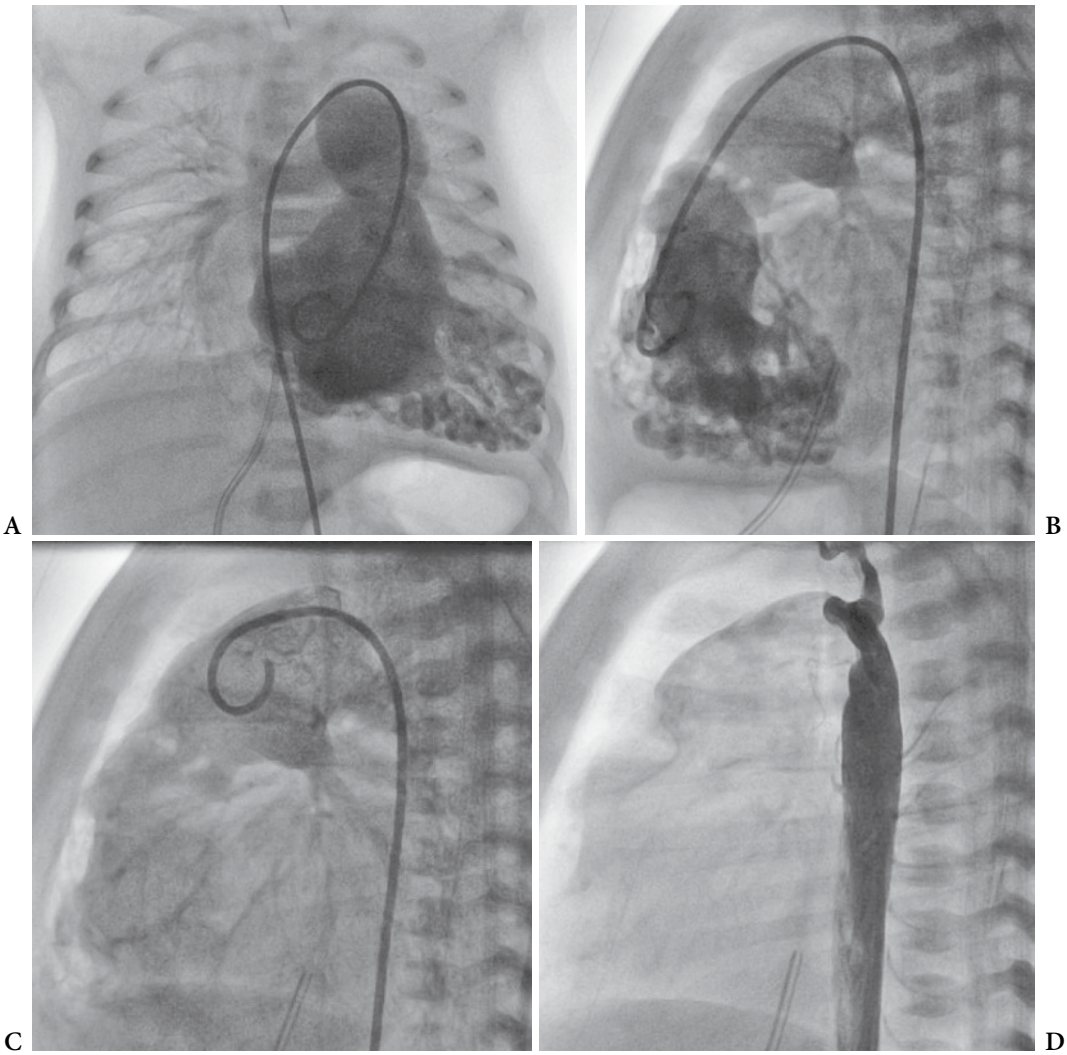
Slika 3. Angiokardiografski prikaz manjkave pulmonalne valvule: A) Teška stenoza na mjestu valvule (fibrozni greben) uz široki subaortalni VSD (tzv. TF tip), ali s aneurizmatskom dilatacijom TPA; B) Aneurizme TPA i izrazite dilatacije desne grane plućne arterije, a bez anterogradnog prikaza LPA (LPA odvojen od drugih plućnih arterija); C) Prikaz hipoplastičnog LPA koji se izolirano puni putem restriktivnog Botallova duktusa; D) Lateralni prikaz atipičnoga restriktivnog duktusa preko kojeg se puni hipoplastični LPA. Recirkulacija se pretežito zbiva putem desne grane plućne arterije

Figure. 3. Angiocardiographic image of absent pulmonary valve; A. Severe stenosis where the valve is placed (fibrous ridge) along with dilated subaortic VSD (TF type), an aneurysmatic TPA dilatation, B. Image of TPA aneurysm and pronounced right pulmonary artery dilatation, without anterior LPA image (splitting LPA from other pulmonary arteries), C. Image of hypoplastic LPA filled in isolation via restrictive ductus arteriosus Botalli, D. Lateral image of an atypical restrictive ductus via which hypoplastic LPA is filled. Recirculation goes on primarily through the right pulmonary artery

LeCompteov manevar i ugrađen Contegrin provodnik od 12 mm s valvulom. U tijeku je dobar oporavak s nadom u izlječenje (tablica 2.). U daljnjem tijeku bolesti glavne probleme očekujemo zbog nekompaktne kardiomiopatije desne klijetke. U svih je bolesnika učinjena fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) radi isključenja delecijskog sindroma (q22.11). Naime, smatra se da opisane promjene etiopatogenetski pripadaju konotrunkalnim anomalijama, ali kod naših bolesnika delecija nije nađena.

Rasprava

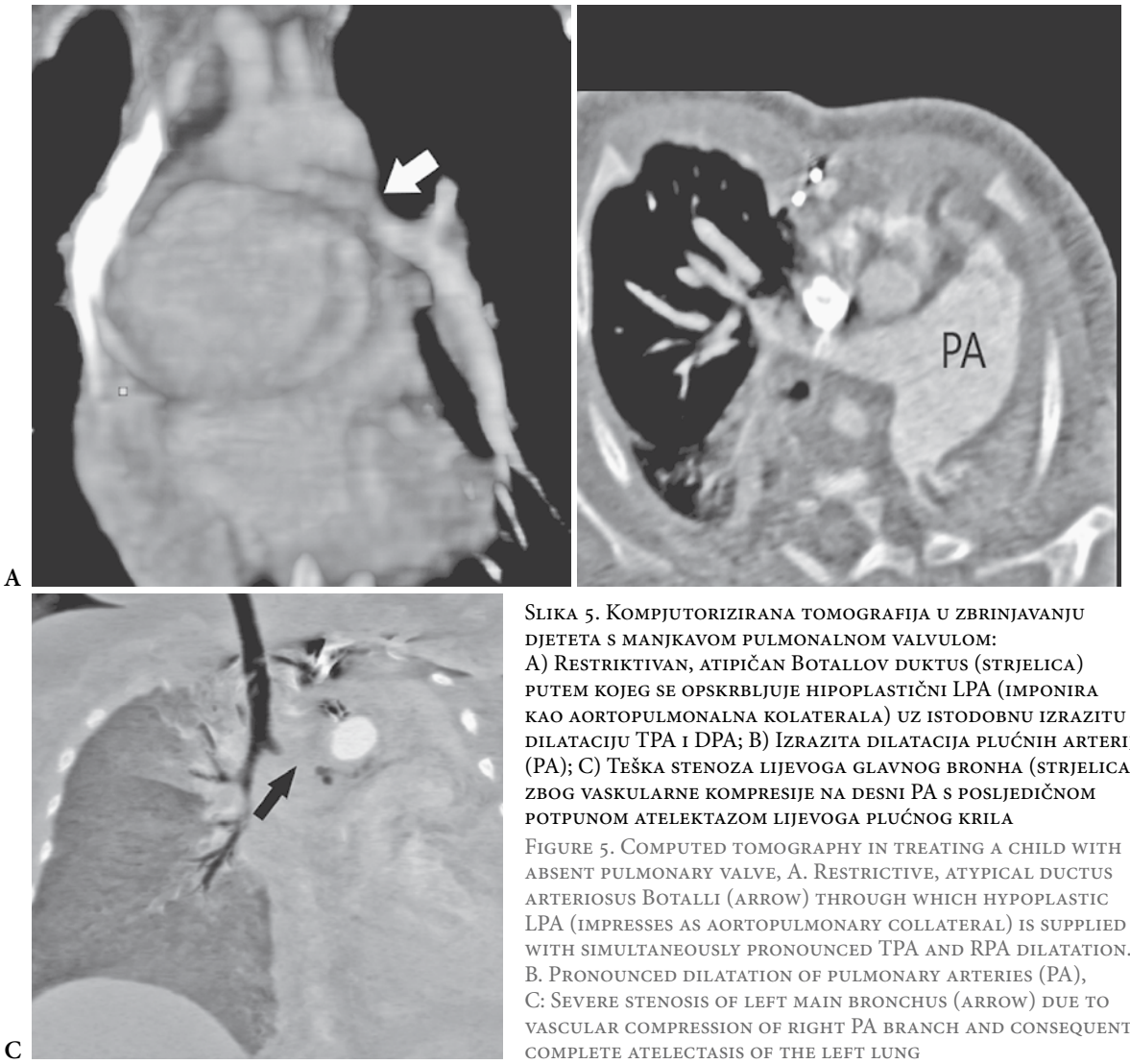
Anglosasko nazivlje nerijetko se neispravno „kroatizira“ pa je ovdje nuždan uvod u razjašnjenje samog



Slika 4. Hipertrofija desne klijetke s nekompaktnom kardiomiopatijom: A) Injekcija u desnu klijetku putem katetera koji je potisnut preko atipičnog Botallova duktusa, postero-anteriorna projekcija, apikalni dio desne klijetke kardiomiopatski je promijenjen zbog nerazvijene muskulature (NCCM); B) Lateralna projekcija – *pigtail* je potisnut putem tortuotičnoga širokog DB-a, dilatiranim TPA u DV preko manjkave pulmonalne valvule. Osim povećane desne klijetke s NCCM-om, vidi se obilna recirkulacija kontrasta desno i oskudna cirkulacija kroz lijevo pluće; C) Injekcija kontrasta u široki TPA pokazuje masivnu insuficijenciju manjkave pulmonalne valvule, pretežit protok desnim PA-om i oskudan protok kroz LPA; D) Angiografski prikaz širokog DB-a s imbibicijom TPA kontrastom

Figure 4. Right ventricular hypertrophy with NCCM; A. Injecting RV via catheter pushed through an atypical PDA, PA projection, apical segment of RV has been altered by NCCM . B. Lateral projection – pigtail has been pushed via a tortuous dilated PDA, through dilated TPA into the RV over an APV. Besides enlarged right ventricle with NCCM, massive recirculation of the contrast can be seen in the right and poor recirculation in the left lung. C. Contrast injection into a wide TPA shows massive insufficiency of APV, predominant flow through the right PA, and poor flow through LPA. D. Angiographic image of wide DB with TPA contrast imbibition

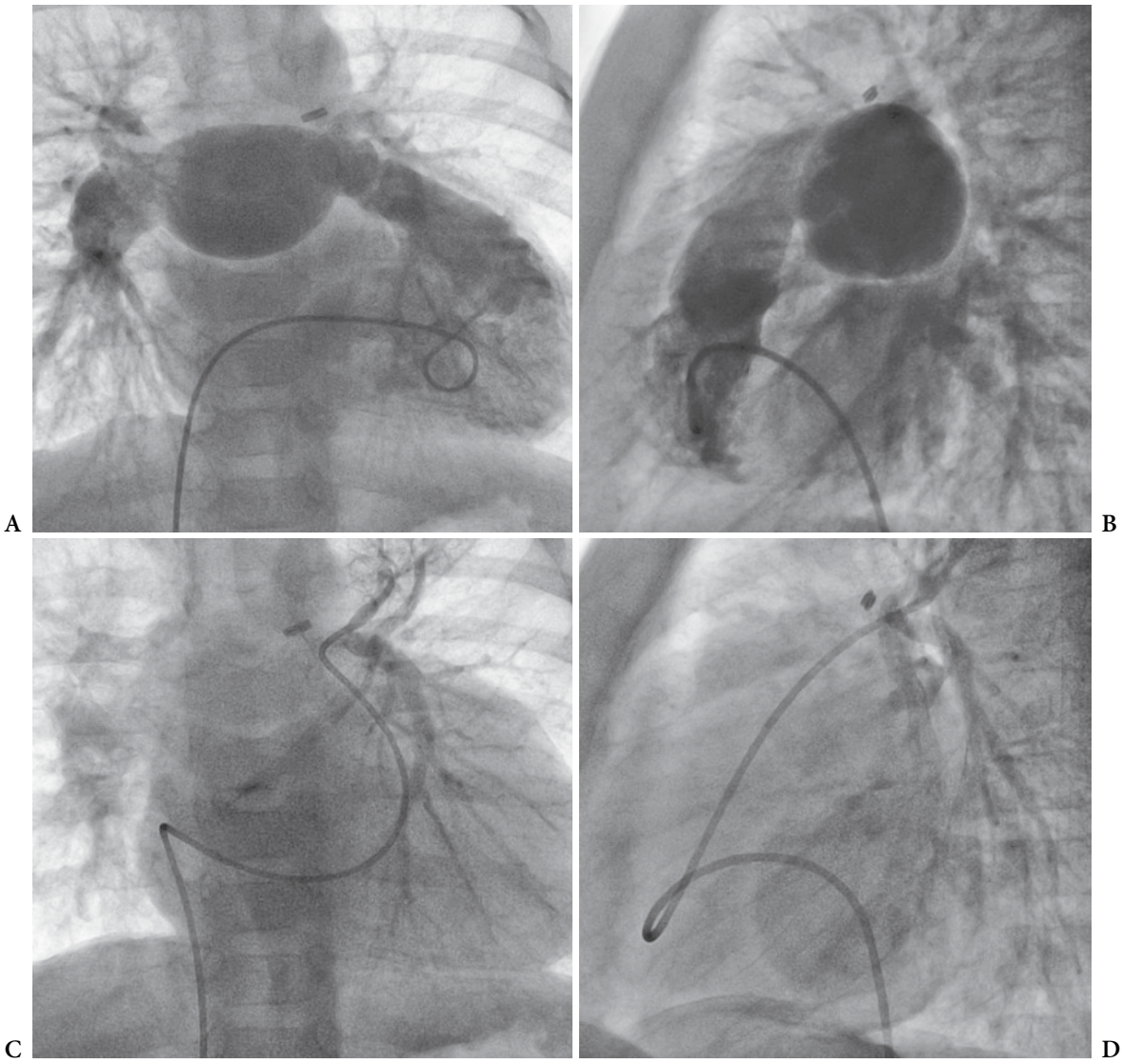
pojma *absent*. Naime, APVS (engl. *Absent pulmonary valve syndrome*) već se na svoj način i uvriježio, ali nam se čini da se preslobodno prevodi kao „nedostatak“ ili „nepostojanje“ pulmonalne valvule. Mi smo u samom naslovu uveli pojam „prirođena manjkavost pulmonalne valvule“, a zatim odmah i „disfunkcija atipičnog Botallova duktusa“. Pojam „manjkavost“ drugačiji je od pojmova „nedostatak“ ili „nepostojanje“ s kojima se u našem jeziku poistovjećuje engleski pojam *absence*. I u njemačkom je jeziku taj pojam mnogoznačnica, ali bolje opisuje stvarno stanje s više imenica: *das Fehlen* – nedostatnost, *der Mangel* – manjak funkcije, defekt s insuficijencijom (deficijencija, manjkavost), *das Versäumnis* – nefunkcionalnost, falinga –



Slika 5. Kompjutorizirana tomografija u zbrinjavanju djeteta s manjkavom pulmonalnom valvulom: A) Restriktivan, atipičan Botallov duktus (strjelica) putem kojeg se opskrbljuje hipoplastični LPA (imponira kao aortopulmonalna kolaterala) uz istodobnu izrazitu dilataciju TPA i DPA; B) Izrazita dilatacija plućnih arterija (PA); C) Teška stenoza lijevoga glavnog bronha (strjelica) zbog vaskularne kompresije na desni PA s posljedičnom potpunom atelektazom lijevoga plućnog krila

Figure 5. Computed tomography in treating a child with absent pulmonary valve, A. Restrictive, atypical ductus arteriosus Botalli (arrow) through which hypoplastic LPA (impresses as aortopulmonary collateral) is supplied with simultaneously pronounced TPA and RPA dilatation. B. Pronounced dilatation of pulmonary arteries (PA), C: Severe stenosis of left main bronchus (arrow) due to vascular compression of right PA branch and consequential complete atelectasis of the left lung

grješka (u skladu s engl. pojmom *failing Fontan* – nefunkcionalni Fontan). Stoga je pojam „manjkav" istovjetan pojmovima „nefunkcionalan" ili „nedostatan" ili „koji loše funkcionira" (*failing*). U žargonu bismo mogli reći: pulmonalna valvula s „felerom". Odmah smo na osnovni naziv dodali pojam „disfunkcija atipičnog Botallova duktusa", jer se u novijoj literaturi razmatraju pretpostavke da su atipični Botallov duktus ili njegova odsutnost razlogom postojanja manjkave pulmonalne valvule, ali i drugih promjena u kardiovaskularnim strukturama desnoga srca.[8,12] Drugi je razlog u činjenici da su naši bolesnici s manjkavom pulmonalnom valvulom također imali atipične oblike Botallova duktusa: bolesnica br. 1 s takozvanim TF tipom imala je, vjerojatno, prematurnu odsutnost duktusa, a bol. 2. imao je restriktivan malen duktus s hipoplazijom LPA i razdvojenost TPA i LPA. Iako tkivo pulmonalne valvule postoji na anatomski očekivanome mjestu, njezina je funkcija poremećena tako da može uzrokovati stenozu i/ili insuficijenciju, a uvijek je prisutna dilatacija plućnih arterija do te mjere da su osnovni simptomi i mogući uzroci letalnog ishoda upravo kompresija dišnih putova aneurizmatski proširenim plućnim krvnim žilama.[1,8,9] Chevers je davne 1846. opisao „absence" pulmonalne valvule s pridruženim subaortalnim VSD-om uz agenezu Botallova duktusa i to je nazvao tetralogijskim tipom anomalije,[1,2] dok drugi tip anomalije ima cjeloviti septum i najčešće atipični Botallov duktus[1,8,10] te se naziva izoliranim oblikom APVS-a. Osim ova dva najčešća oblika, u literaturi se opisuju bolesnici s drugim pridruženim kardijalnim abnormalnostima kao što su atrezija trikuspidalne valvule, dvostruki izlaz iz desne klijetke, transpozicija velikih krvnih žila, abnormalnosti grananja plućne arterije te njihove različite kombinacije.[5,8,11,12] Zbog relativno malog broja bolesnika o učestalosti pojedinih tipova raspravlja se[1,7,11] ili se kaže da je nepoznata.[13] Dvoje od naših bolesnika imalo je pri-



Slika 6. Recidiv patološke dilatacije (aneurizme) desne grane plućne arterije godinu dana nakon inicijalne operacije (bol. 2.): A) Postero-anteriorna projekcija: aneurizma DPA, provodnik s valvulom, hipoplastični LPA koji se sada puni iz TPA, mjesto ligature Botallova duktusa; B) Lateralna projekcija: aneurizma svojim promjerom doseže veličinu lijeve pretklijetke, većina protoka zbiva se desnom granom plućne arterije; C) Injekcija kontrasta u hipoplastični LPA koji ima stent, prikaz pulmonalne vene s utokom u LA (P-A projekcija); D) Hipoplastični LPA i PV u LA (lateralna projekcija)

Figure 6. A relapse of pathologic dilatation (aneurysm) of the RPA a year after the initial surgery (pat 2); A. Posteroanterior projection; RPA aneurysm, conductor with a valve, hypoplastic LPA now filled from TPA, location of ductus arteriosus Botalli ligature, B. Lateral projection; diameter of the aneurysm is the size of the left atrium, most of the flow goes through the right branch of the pulmonary artery, C. Contrast injection into a hypoplastic LPA with stent, including the image of the pulmonary vein with LA inflow (PA projection), D. Hypoplastic LPA and PV in LA (lateral projection)

druženi subaortalni VSD pa se mogu nazvati tetralogijskim tipom, a dvoje je imalo takozvani izolirani tip. No, mislimo da je naziv tetralogijski tip samo od povijesnog značenja zbog inercije u terminologiji, a da, prema definiciji, APVS s VSD-om nema najosnovnijih svojstava TF-a. Osim najosnovnije pretpostavke da je kod TF-a aorta šira od plućne arterije (što se kod ovog sindroma ne nalazi, već upravo obrnuto), Lev i Eckner[14] te Anderson i Weinberg[15] navode ova svojstva TF-a: 1. pomak aorte prema naprijed (antepozicija), 2. široki VSD s poremećajem septoaortalnog kontinuiteta različite ekspresije, 3. septoparijetalna pojačana trabekulacija i razvoj anularne opstrukcije na ustima (donji dio) infundibuluma te, posljedično, 4. hipertrofija desne klijetke. Prema Levu i Eckneru,[14] infundibulum čini komoricu (engl. *ample room*) o intenzitetu čijeg poremećaja ovisi i stupanj ekspresije same grješke u kliničkoj slici. Iako postoji i valvularna stenoza kod

TF-a, stupanj njegove ekspresije upravo ovisi o stupnju infundibularnog pretvaranja (suženja prostora između mišićnog *outlet*-septuma i više distalno postavljene septoparijetalne trabekulacije). Prema tomu, infundibularna stenoza nužna je za postavljanje dijagnoze TF-a, a nje kod ovih bolesnika nema. Stoga je, prema našemu mišljenju, tetralogijski tip APVS-a naziv samo od povijesnog značenja.

Unatoč mnogim pretpostavkama sama etiologija dilatacije plućnih arterija nije razjašnjena iako je tijekom povijesti predloženo više različitih mehanizama – od histoloških poremećaja građe plućnih arterija do poststenotičke dilatacije zbog turbulentnog toka krvi.[5,7,11,16,17] U novije vrijeme sve više radova govori o poremećaju fetalne cirkulacije zbog povećanog ili smanjenog protoka kroz Botallov duktus kao osnovnom patogenetskom mehanizmu nastanka navedenih promjena.[4,6,8,10,12,14,15,18] APVS se većinom javlja sporadično, no u određenog broja tetralogijskih oblika nađena je delecija 22q11.2, a u vrlo malom broju izoliranih oblika APVS-a nađena je delecija 18q,[1,7,8,11] kod nekih već u prenatalnoj dobi.[19] Kod naših bolesnika nismo našli deleciju na kratkom kraku kromosoma 22.

U vremenima prije radikalnih operacijskih mogućnosti i metoda glavna se pozornost posvećivala simptomima koji su posljedica opstrukcije dišnih putova patološki proširenim vaskularnim strukturama. Stoga su se javljale učestale infekcije, atelektaze, ovisnost o respiratoru i pridružene komplikacije u tom tretmanu pa su opisivani i rani loši ishodi bolesti.[1,4,5,7,20,21] Kasniji operacijski pristupi nisu uvijek davali očekivane rezultate. I naša prva pacijentica jedva je doživjela drugu godinu života. Rođena je kao prematurus, a osnovna dijagnoza ispočetka je bila Fallotova tetralogija, VSD je zatvoren tek s godinu dana te je zatim stavljen provodnik između desne klijetke i plućne arterije. Usprkos tomu teške respiratorne tegobe nastavile su se do kraja života (2 god.).

Terapijski protokol uvelike se mijenjao zbog novih spoznaja i metoda dijagnosticiranja.[11] Kod takozvanoga tetralogijskog oblika APVS-a istodobno su se operativno liječile druge pridružene srčane abnormalnosti, iako je zatvaranje VSD-a *patch*-plastikom bila osnovna operacija. Waldhausen i suradnici predložili su još 1969. godine kavopulmonalnu anastomozu, radi rasterećenja desne klijetke, što bi trebalo smanjiti i kompresiju dilatiranih krvnih žila na dišne putove, a neki su autori u prijašnjoj povijesti liječenja ovog entiteta zagovarali različite aortopulmonalne palijativne komunikacije (*shuntove*).[5,9] Pinsky i suradnici već 1978. uočavaju važnost intenzivne respiratorne terapije, osim u djece s povišenim tlakom u plućnoj arteriji kod koje zagovaraju ranu ugradnju pulmonalne valvule.[4] Stellin sa suradnicima prikazuje 1983. godine novu tehniku arterioplastike koja uključuje resekciju prednje stijenke, plikaciju stražnjeg trunkusa i skraćenje trunkusa plućne arterije.[20] Prema smjernicama Klinike Mayo iz 1985. godine, preporučuje se umetanje valvule ili provodnika s valvulom uz redukciju veličine plućnih arterija, a sličan je pristup poslije zagovaralo dosta autora. Godart je sa suradnicima 1996. godine počeo zagovarati plućnu arterioplastiku bez umetanja valvule ili provodnika s valvulom kao početak terapije, osim kod djece s povišenim tlakom u plućnoj arteriji gdje su se ipak odlučili za ugradnju provodnika.[5] Kako je rasla spoznaja o sindromu, razvijali su se nove terapijske metode i stajališta. koji sugeriraju ranu operaciju s postavljanjem provodnika između desne klijetke i plućne arterije, a osobit je doprinos donijelo gledište o potrebi LeCompteove operacije.[11,21,22] Godine 2000. Hraska opisuje Lecompteov manevar premještanja proširenih plućnih arterija ispred aorte radi redukcije kompresije bronha, a isti pristup poslije zagovaraju i drugi autori.[11,23] Grotenhuis i suradnici 2003. godine zagovaraju ranu ligaturu duktusa kod pacijenata s izoliranim oblikom APVS-a prije pojave znakova kardiorespiratornog zatajenja.[17] Pregledom dostupne literature ne nalazi se jedinstven terapijski protokol, već liječenje ovisi o obliku APVS-a, pridruženim kardijalnim abnormalnostima, dobi, zahvaćenosti bronha i kliničkom stanju pacijenta.[5,16,17,20,22] Zahvaljujući svemu tomu, u cijelosti je ishod bolesti ove teške anomalije sve bolji.[23] I kod naših su bolesnika primijenjeni brojni kardiokirurški pristupi, ovisno o fenotipskoj ekspresiji same anomalije: rano podvezivanje Botallova duktusa, rana implantacija provodnika DV-PA, redukcija aneurizmatski proširenih vaskularnih struktura, zatvaranje VSD-a *patchom*, implantacija stenta u hipoplastičnu lijevu plućnu arteriju i drugo (vidi tablicu 2.). Kod posljednjeg je bolesnika učinjen i LeCompteov manevar koji je u cijelosti poboljšao stanje i otvorio nadu za izlječenje. U našim smo uvjetima postigli dobre rezultate tek kada smo poštovali sve tri preporuke iz literature: prepoznavanje anomalije u fetalnoj dobi, rani kardiokirurški pristup i ugradnju provodnika između desne klijetke i plućne arterije.

Posebnu pozornost zaslužuju najnovija izvješća iz literature koja se odnose na pretpostavku da osobitu ulogu u nastanku opisanih anomalija ima anomalija Botallova duktusa. Još 2002. godine Yeager raspravlja o prenatalnoj ulozi arterijskog duktusa u razvoju APVS-a.[24] Godine 2014. Qureshi i suradnici opisuju dvoje bolesnika s Fallotovom tetralogijom u kojih se razvio APVS, vjerojatno zbog toga što nisu imali Botallov duktus u fenotipskoj ekspresiji grješke s desnim aortalnim lukom i retroezofagealnom lijevom a. supklavijom, ali bez vaskularnog prstena.[25] On zaključuje da svaki APVS koji ima VSD nema duktusa (TF tip), a djeca s APVS-om izoliranog oblika (nema VSD-a) imaju DB. Ipak, ako TF tip APVS-a ima duktus, on opskrbljuje samo lijevu pulmonalnu arteriju koja je

diskontinuirana s TPA. Upravo tako možemo opisati i našeg bolesnika br. 2.: tetralogijski tip APVS-a (ima VSD), ali ima i DB koji, međutim, opskrbljuje samo lijevu granu plućne arterije koja je diskontinuirana od trunkusa plućne arterije i hipoplastična je. Pacijent je rano dobio Contegrin provodnik, zatvoren je VSD, LPA je spojen s TPA i ugrađen je stent u LPA uz podvezivanje atipičnoga, stenotičnog duktusa putem kojeg se opskrbljivao LPA. Uz ovaj opis nalazimo i druge slične.[12,25] Najnovije izvješće o važnosti patološkog oblika Botallova duktusa za razvoj desnostranih lezija koje se opisuju u okviru pojma APVS-a dao je Gewillig 2017. godine na primjeru 27 fetusa s dijagnozom disfunkcionalnog Botallova duktusa.[8] On smatra da različite anomalije duktusa mogu biti razlogom promjena u desnom srcu, u prvom redu na pulmonalnoj valvuli, a zatim na plućnim krvnim žilama. Pritom spominje opstrukciju duktusa, tranzitornu konstrikciju, *kinking* (koljenasto presavinuće) i aneurizmu, odnosno tortuotičan i širok Botallov duktus. Osim toga spominje se i desna klijetka kao potencijalno mjesto patnje, uključujući i razvoj nekompaktne kardiomiopatije. U našem je radu detaljno opisan izolirani oblik APVS-a (bolesnik 4.) koji je imao širok, tortuotičan (sifonski) duktus (rano podvezivanje), a uz druge opisane anomalije imao je i tešku nekompaktnu kardiomiopatiju desne klijetke (vidi slike 2. i 4.).

Zaključak

Upravo zahvaljujući razvoju fetalne kardiologije i spomenutim spoznajama iz literature, i u našim se uvjetima APVS može uspješno liječiti ako se držimo početnih smjernica: ranog prepoznavanja sindroma (prenatalna dijagnostika), rane kardiokirurške intervencije (ligatura duktusa i ugradnja valvuliranog provodnika između desne klijetke i plućne arterije) te plikacije aneurizmatski proširenih plućnih arterija i oslobađanja dišnih putova od njihova pritiska (LeCompteov manevar).

Pokrate/*Abbreviation*:

APV(S) – sindrom manjkave pulmonalne valvule/*Absent pulmonary valve (syndrome)*

DV/*RV* – desna klijetka/*right ventricle*

PA/*PA* – plućna arterija/*pulmonary artery*

APV/*DBD* – manjkava pulmonalna valvula / disfunkcionalan Botallov duktus/*absent pulmonary valve/ductus Botalli dysfunction*

TPA/*MPA* – trunkus plućne arterije/*main pulmonary artery*

DPA/*RPA* – desna plućna arterija/*right pulmonary artery*

DA/*RA* – desni atrij/*right atrium*

DV/*RV* – desni ventrikul/*right ventricle*

DB/*DB* – Botallov duktus/*ductus Botalli*

FNT/*FNT* – fetalna nuhalna translucencija/*fetal nuchal translucency*

PSG/*CHD* – prirođena srčana grješka/*congenital heart disease*

PS/*PS* – pulmonalna stenoza/*pulmonary stenosis*

VSD/*VSD* – ventrikularni septalni defekt/*ventricular septal defect*

TI/*TI* – trikuspidalna insuficijencija/*tricuspidinsufficiency*

TF/*TF* – Fallotova tetralogija/*tetralogy of Fallot*

APV-TF tip/*APV-TF type* – Fallotov tip APV-a/*Fallot-type APV*

mPA/*mPA* – srednji tlak u plućnoj arteriji/*main pulmonary artery pressure*

LPA/*LPA* – lijeva plućna arterija/*left pulmonary artery*

LITERATURA

1. *Sauer U.* Congenital absence of the pulmonary valve. Orphanet Encyclopedia 2003. Dostupno na: https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CongAPV.pdf.
2. *Chevers N.* Recherches sur les maladies de l'artère pulmonaire. Arch Gen Med 1847;15(4):488–508.
3. *Hartwig NG, Vermeij-Keers C, De Vries HE, Gittenberger-De Groot AC.* Aplasia of semilunar valve leaflets: two cases reports and developmental aspects. Pediatr Cardiol 1991;12(2):114–7.
4. *Pinsky WW, Nihill MR, Mullins CE, Harrison G, McNamara DG.* The absent pulmonary valve syndrome. Considerations of management. Circulation 1978;57(1):159–62.
5. *Godart F, Houyel L, Lacour-Gayet F i sur.* Absent pulmonary valve syndrome: surgical treatment and considerations. Ann Thorac Surg 1996;62(1):136–42.
6. *Marek J, Skrovánek J, Povýsilová V.* Congenital absence of aortic and pulmonary valve in a fetus with severe heart failure. Heart 1996;75(1):98–100.
7. *Joshi AN, Rane HS, Kamble RC, Mestry PJ, Maniar H, Shah Y.* Prenatal diagnosis of absent pulmonary valve syndrome: report of 2 cases, most common and most rare presentations. J Ultrasound Med 2010;29(5):823–9.
8. *Gewillig M, Brown SC, Roggen M i sur.* Dysfunction of the foetal arterial duct results in a wide spectrum of cardiovascular pathology. Acta Cardiol 2017;72(6):625–35.
9. *Zucker N, Rozin I, Levitas A, Zalzstein E.* Clinical presentation, natural history, and outcome of patients with the absent pulmonary valve syndrome. Cardiol Young 2004;14(4):402–8.
10. *Wertaschnigg D, Jaeggi M, Chitayat D i sur.* Prenatal diagnosis and outcome of absent pulmonary valve syndrome: contemporary single-center experience and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41(2):162–7.
11. *Nölke L, Azakie A, Anagnostopoulos PV, Alphonso N, Karl TR.* The LeCompte maneuver for relief of airway compression in absent pulmonary valve syndrome. Ann Thorac Surg 2006;81(5):1802–7.
12. *Saygı M, Kılınç F, İrdem A, Öztürk E, Güzeltaş A.* Combination of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve and left pulmonary artery originating from patent ductus arteriosus: A rare association in an infant. Anatol J Cardiol 2015;15(5):E15–6.

13. *Grotenhuis HB, Nijveld A, Backx A.* Absent pulmonary valve syndrome with intact ventricular septum and patent ductus arteriosus: report of two cases and a short review of the literature. Ann Thorac Surg 2003;75(1):280–2.
14. *Lev M, Eckner FA.* The pathologic anatomy of tetralogy of Fallot and its variants. Dis Chest 1964;45:251–61.
15. *Anderson RH, Weinberg PM.* The clinical anatomy of tetralogy of Fallot. Cardiol Young 2005;15(Suppl 1):38–47.
16. *Park MK, Trinkle JK.* Absent pulmonary valve syndrome: a two-stage operation. Ann Thorac Surg 1986;41:669–71.
17. *Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP i sur.* Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(4):638–45.
18. *Podzimkova J, Hickey MS, Slavik Z, Leanage R, Chan KC.* Absent pulmonary valve syndrome with intact ventricular septum: role of ductus arteriosus revisited. Int J Cardiol 1997; 61(2):109–12.
19. *Sleurs E, De Catte L, Benatar A.* Prenatal diagnosis of absent pulmonary valve syndrome in association with 22q11 deletion. J Ultrasound Med 2004;23(3):417–22.
20. *Stellin G, Jonas RA, Goh TH, Brawn WJ, Venables AW, Mee RB.* Surgical treatment of absent pulmonary valve syndrome in infants: relief of bronchial obstruction. Ann Thorac Surg 1983;36(4):468–75.
21. *Watterson K, Malm T, Karl TR, Mee RBB.* Absent pulmonary valve syndrome: treatment in infants with airway obstruction. Ann Thorac Surg 1992;54:1116–9.
22. *Hraska V.* A new approach to correction of tetralogy Fallot with absent pulmonary valve. Ann Thorac Surg 2000;69 (5):1601–2.
23. *Nørgaard MA, Alphonso N, Newcomb AE, Brizard CP, Cochrane AD.* Absent pulmonary valve syndrome. Surgical and clinical outcome with long-term follow-up. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29(5):682–7.
24. *Yeager SB, Van Der Velde ME, Waters BL, Sanders SP.* Prenatal role of the ductus arteriosus in absent pulmonary valve syndrome. Echocardiography 2002;19(6):489–93.
25. *Qureshi MY, Burkhart HM, Julsrud P, Cetta F.* Importance of absent ductus arteriosus in tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve syndrome. Tex Heart Inst J 2014;41(6): 664–7.

Vijest | News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu znanstvenih nagrada

– Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2018. godini

– Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2018. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća medicinskih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva
5. Podružnice AMZH

Prijedlozi trebaju sadržavati:

• životopis kandidata
• publikaciju koja se predlaže za nagradu tiskanu u znanstvenim časopisima
• detaljno obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom molimo poslati *(u tri primjerka i u elektronskom obliku snimljenom na CD-u ili USB stiku)* na adresu:

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
– Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10 000 Zagreb

Natječajni rok traje od 2. travnja do 2. srpnja 2019.

Sve obavijesti su dostupne: u tajništvu AMZH, tel. 01/4640 586 ili 4828 662, e-mail: amzh@zg.t-com.hr, www.amzh.hr

In memoriam | Obituaries



Prim. mr. sc. Davor Majić, dr. med.
[18. 3. 1938. – 10. 11. 2018.]

S tugom smo primili vijest da nas je 11. studenoga 2018. godine zauvijek napustio dugogodišnji suradnik na odjelima ortopedije i fizijatrije Opće bolnice Sisak prim. dr. Davor Majić.

Rođen je 1938. godine na Velikom Drveniku, gdje završava osnovnu školu. Maturirao je na Klasičnoj gimnaziji u Splitu 1957. godine. Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje diplomira 1963. godine. Nakon završetka studija liječnički staž obavlja u Bolnici u Bjelovaru. Godina 1964. i 1965. radi kao liječnik opće medicine u Velikoj Pisanici. Obavljajući posao liječnika, prošao je brojna radna mjesta u raznim gradovima. Načelnik je primarne zdravstvene službe u Brčkom od 1966. do 1969. Od 1969. do 1975. radi na Ortopedsko-traumatološkom odjelu Bolnice „Dr. Mustafa Mujbegović" u Tuzli, s tim da je 1973. – 1975. bio i voditelj Odjela.

Tijekom 1975. godine dolazi u Sisak i počinje raditi na Ortopedskom odjelu. Od 1977. do 1991. godine vodi Službu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Bolnice u Sisku. Poslijediplomski studij iz ortopedije završava 1977. godine u Zagrebu, a stupanj magistra medicinskih znanosti postiže 1983. radom „Primjena antropometrijskih mjerenja u ocjenjivanju etiopatogeneze degenerativnih promjena koljenskog zgloba". Titula primarijusa dodijeljena mu je 1986. godine. Stručno se usavršavao u AO školi, a kako mu je od ranih dana u središtu interesa bila ortopedska problematika dječje dobi, to je okrunjeno užom specijalizacijom iz područja ultrazvuka lokomotornog sustava.

U vremenu dok je bio voditelj Službe za fizikalnui medicinu i rehabilitaciju znatno je unaprijedio rad Službe nabavom nove opreme, adaptacijom prostora Službe, kao i kadrovskim ekipiranjem. Pod mentorstvom prim. Majića pet je liječnika je završilo specijalizaciju, a jedan i poslijediplomski studij iz reumatologije. Službu je ekipirao i znatnim povećanjem broja fizioterapeuta i ostaloga medicinskog osoblja.

Još u gimnazijskim danima bio je velik zaljubljenik u sport, veslanje, plivanje, rukomet, tako da je počevši od 1980., tijekom 25 godina bio sportski liječnik HNK Segesta.

Objavio je 19 znanstveno-stručnih radova od kojih su važniji: „Prikaz slučaja akutnoga hematogenog osteomijelitisa sezamoidne kosti prvoga metatarzalnog zgloba", „Prijelomi dijafize femura u djece, naša iskustva u liječenju 243-je djece", „Pertrohanterni prijelomi i problemi u njihovu liječenju", „Psihički i fizički problemi mladih djevojaka i dječaka liječenih milvokijskim steznikom – rezultati istraživanja", „Ozljede meniska u rudara tuzlanskog bazena", „Interkondilarne frakture humerusa – rezultati liječenja ranom imobilizacijom", „Naša iskustva u liječenju hallux valgusa prema metodi J. Lelièvrea", „Pes equinovarus congenitus i njegovo rano liječenje", „Subluxatio capituli radii/Pulled elbow – problem dijagnostike", „Prekomjerna tjelesna težina kao faktor u ocjenjivanju etiopatogeneze degenerativnih promjena koljenskog zgloba".

Prim. Majić sredinom 1991. godine zatvara krug u profesionalnoj karijeri – vraća se na Ortopedski odjel sisačke bolnice i postaje voditelj Poliklinike. Nastavlja znanstvenoistraživački rad, posebno na području artroza kuka. Iznimno ga je intrigirala genska uvjetovanost koksartroza; prikupio je opsežnu dokumentaciju iz ovog područja, ali ga je, nažalost, rat omeo da taj projekt okruni doktorskom disertacijom.

Za vrijeme rada prim. Majić dobio je brojna priznanja za stručni rad, od kojih ističemo: Zahvalnicu Organizacijskog komiteta Univerzijade, Diplomu Udruženja ortopeda i traumatologa Jugoslavije, Zahvalnicu HLZ-a, Zahvalnicu Hrvatskog ortopedskog društva, Priznanje Medicinskog centra Sisak, Diplomu Medicinskog centra „Dr. Ivo Pedišić", Sisak, Spomenicu Domovinskog rata.

Tijekom 2004. godine prim. Majić otišao je u starosnu mirovinu, ali ne i u „intelektualnu mirovinu", tako da nam je uvijek bio drag sudionik na sastancima podružnice Hrvatskoga liječničkog zbora.

Vječni počinak našao je na voljenome Velom Drveniku.

Tatjana Vrga, dr. med., spec. fizikalne medicine i rehabilitacije

Liječ Vjesn 2019;141:176–177

Prikaz knjige | Book review

„Ima li života prije smrti?“

“Is there life before death?”

Robert Torre

Primarijus Robert Torre (rođen 1965.) specijalist je psihijatrije i supspecijalist alkoholizma i drugih ovisnosti. Od 1993. radi u Klinici za psihijatriju Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice. U posljednjih 18 godina uz djelo *Ima li života prije smrti?* objavio je još sedam autorskih knjiga, i to ponajprije iz svojega supspecijalističkog područja ovisnosti.

U studenome 2018. godine Torreovu najnoviju knjigu *Ima li života prije smrti?* izdala je zagrebačka nakladnička kuća „Media bar“, priznatoga glavnog urednika i kreativca Nevena Kepeskoga. Rasprodana je u dva mjeseca te stručna i laička javnost uskoro očekuju najavljeno drugo izdanje.

U čemu je draž ovoga djela? Napisano je, kako autor kaže, kao „iskustvo prvog lica“, na 255 stranica teksta bez literaturnih navoda, s uvertirom humorno nazvanom *Uvodno nakašljavanje* i *Vjerodostojnost suđenja životu*. Uz prolog ima i pet poglavlja: *Prirodni stav neosviještenog života*, *Prosvijećeni biokompjuter kodnog imena „Čovjek“*, *Zastarjelost čovjeka*, *Izvorni doživljaj života* i *Autentični život*.

Iako se u novinskim i elektroničkim medijima Torreova knjiga najavljivala kao *self-help* djelo za intelektualce, prema nazivima poglavlja, otkriva se njezin filozofski narativ pesimističkog egzistencijalizma i budizma. Upravo zato knjiga se čita sporo jer se ne ulaguje i ne nudi brzinska rješenja u pet ili deset jednostavnih koraka. U svemu tome Torre konstatira da je život bolno rutiniran i precijenjen te polemizira s istinoljubivim i pronicavim čitateljem, a posebice s onim koji se već, kako sam kaže, „napio vode života“. Stoga ovo izazovno interdisciplinarno djelo konstruira klimakterične probleme čitatelja, tj. napisano je za sve koji su se, dakako, napili vode života ili su ju barem počeli piti. Prije svega, ova je knjiga prozor u svijet psiholozima, psihoterapeutima, psihijatrima, neuroznanstvenicima, medicinarima, sociolozima, teolozima, filozofima, biolozima, antropolozima i drugima kojima je predmet zanimanja najveća nepoznanica suvremene psihologije: *self*. Osim toga, Torre beskompromisno izlaže i svoj odnos prema smrti, što je tema stara koliko i zapadna civilizacija.

U prvom poglavlju *Prirodni stav neosviještenog života*, svojom prepoznatljivom bujicom misli i akrobatikom uma, Robert Torre iskreno i intuitivno progovara o lažnom i pravom *selfu*, socijalnim maskama i iluzijama koje imamo o sebi, svojoj svijesti i zabludama introspekcije. Pritom ilustrira sartrovske i vinikotovske filozofsko-psihološke poglede i na uzbudljiv način odražava nemir suvremenog doba koji se najbolje vidi u izgubljenosti čovjekova pravog ja. U drugom poglavlju *Prosvijećeni biokompjuter kodnog imena „Čovjek“* Torre se bavi dualizmom mentalnog i fizičkoga te duhovito naglašava da upoznati sebe ponajprije znači upoznati neurobiokemijsku pozadinu mozga. Govori i o prenaglašenom njegovanju razuma, što suvremenu neuroznanost danas u mnogočem čini insuficijentnom. *Zastarjelost čovjeka* treće je poglavlje Torreove knjige u kojoj opširno prikazuje tehno-*self* virtualnog svijeta kojim caruju konzumeristički pseudoljudi, posve devitalizirani i bez strasti, opsjednuti vječnim zdravljem i neprekidnim poricanjem smrti. Usto se pita, da uporabim tu nesretnu riječ, je li čovjek uopće sretan. Torre se ovdje obraća i najnovijoj društvenoj pojavi: samozvanim dušobrižnicima, *life-coachevima*, „iscjeliteljima duše“ i brojnim „psihotrenerima za život“ čije sebično inzistiranje na „novim duhovnim horizontima“ u skladu s „novom filozofijom života“ dovodi do psihologizacije svakodnevice i karikatural-



Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Aleksandra Mindoljević Drakulić, prof. psihologije,
Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu – Centar za obrazovanje nastavnika,
Lučićeva 3, 10000 Zagreb; e-mail: amindolj@ffzg.hr

nog izopačenja psihoterapijske struke. Uza spretan medijski publicitet i društvene mreže takvi „gurui" nude instantnu psihološku pomoć koja je zapravo banalna i prizemna. Njihova ih neautentična spiritualnost čini iznimno važnima te im služi kao narcistička obrana kojom izbjegavaju bitna pitanja vezana za vlastiti ranjivi i nezreli *self*. U posljednja dva poglavlja autor konceptualizira važan pojam izvornosti življenja. Također, izlaže intrigantnu tezu o čovjeku kao biću koje zapravo ne pripada prirodi, koje je umjetno, apstraktno i slučajno bačeno u život i koje nije ni eklektična nakaza zvana holističko jedinstvo.

Torre je vehementan i sugestivan u svojim razmišljanjima i ne okoliša, ali je u pisanju nesustavan, katkad i kaotičan. No, u svakom kaosu može se naći poruka, tako i on uvijek ostvaruje poantu. Torre, u svojem skribomanstvu, ima nesuzdržanu snagu burnoga (sangviničkog ili koleričkog) temperamenta kojim se na svoj način buni, katarzično prazni i kreativno izražava. On je samosvojan, prepoznatljiv i bitno različit od ostalih i kao pisac i kao psihijatar. Njegov tekst uznemiruje, stvara nesigurnost i početnu duševnu neravnotežu, ali na kraju čitatelj ipak postiže prilagodbu i realističniji pogled na svijet. I Torreova retorika jednako je uvjerljiva i kritička uz neke rijetko rabljene izraze i autorove neologizme (primjerice, *vlastokorist*, *pričin*, *uvraćanje*, *krpež*, *usvjetobitak*, *tubitak*, *zdravodušnost*, *dokučnost* i sl.) ili, pak, ulični žargon (*zajebancija*, *kakti*, *zapeglavanje*, *psihofora* i dr.).

Knjiga *Ima li života prije smrti?* dr. Roberta Torrea na neki me je način podsjetila i na zbirku kratkih priča, objavljenih 2005. g., osebujnoga viškog književnika Senka Karuze. Osim što i Torre i Karuza imaju viških korijena, zanimljivo je da su objema knjigama dali isti naziv – „Ima li života prije smrti?". Iako su djela žanrovski drukčija, senzibilitet im je veoma sličan. Tako autori gotovo opsesivno tematiziraju motive trajnosti i (ne)pouzdanosti života (Torre, primjerice, kritizira čovjekovu potragu za vječnom mladošću, a Karuza u svojemu literarnom dnevniku isprepleće priče o neponovljivim, često zabranjenim ljubavnim iskustvima). Tako obojica stoički prihvaćaju različite prostore egzistencije, uz pripovjedačku samosvijest i (samo)ironiju. Stoicizam i jest jedan od filozofskih temelja Torreova djela kojim nalaže ponizno i empatično prihvaćanje života kakav on jest, gotovo do asketizma.

Prikaz Torreova najnovijeg djela ne bi bio potpun bez osvrta o Bogu. Autorica ovog teksta u tom je pogledu agnostik i nije joj osobito stalo do velikih sjedobradih muškaraca. Ipak, Torreov tekst koji se odnosi na Boga i vjeru čini se više nego jasnim i egosintonim, što upućuje na ograničenost našega racionalnog mišljenja. Stoga autor dokazuje da se može smisleno govoriti i o stvarima koje razum nije u stanju dokazati, baš kao što je francuski filozof Blaise Pascal, u duhu mistične filozofije 17. stoljeća, rekao: „Srce ima svoju logiku, o kojoj um nema pojma." Možda je Robert Torre u ovoj knjizi, poniruć u čovjekovu psihu i probleme ljudske egzistencije, rezignirao nad mogućnošću istinskih odgovora te potražio iskušenje u vjeri koja svojim (prividnim) rješenjima umiruje sumnje. Ovom je knjigom Torre (ponovo) pokazao originalnost i fleksibilnost duha, što je značajka zrelosti i dobra gospodarenja vlastitim sposobnostima. U svojem izražavanju nije bio zaklonjen iza kojekakvih tabua, nego izravan, bez kočnica i zazora. Na trenutak se, možda, moglo činiti da se Torreova narativnost transformira u *horror vacui* u kojem ne ostavlja ni najmanji djelić uma i papira praznim, nego ga zagušuje brojnim idejama, činjenicama, motivima, primjerima. Ali, smisao je postignut – da Robert Torre bitno ne izostavlja.

I na kraju, je li presuda izrečena? I hoće li ikada biti? Ima li, dakle, života prije smrti? Na ovu osobnu sintezu o životu, bitku i smrti još ćemo se dugo vraćati, a suočeni s izazovima prihvaćanja, možda je i preuzeti kao jedan od modela vjerovanja suvremenog čovjeka.

doc. dr. sc. Aleksandra Mindoljević Drakulić,
prof. psihologije