# Izvorni radovi
# Original articles

## EPIDEMIOLOGIJA OSTEOPOROZE U HRVATSKOJ

### EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS IN CROATIA

SELMA CVIJETIĆ, SIMEON GRAZIO, DARKO KAŠTELAN, MIRKO KORŠIĆ*

**Deskriptori:** Osteoporoza – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** U Hrvatskoj ne postoji jedinstveni sustav registriranja oboljelih od osteoporoze, kao ni osoba s osteoporotskim prijelomima. Prema evidenciji o ukupnom broju utvrđenih bolesti u izvanbolničkoj primarnoj zdravstvenoj zaštiti, broj prijavljenih slučajeva osteoporoze i osteomalacije je zadnjih 10 godina u stalnom porastu i u 2004. godini je iznosio 0,70% u odnosu na ukupan broj prijavljenih bolesti. Podaci iz epidemioloških istraživanja pokazuju da je učestalost osteoporoze u Hrvatskoj slična kao u drugim europskim zemljama, dok je učestalost i incidencija osteoporotskih prijeloma nešto veća od europskog prosjeka. Procjenjuje se da u Hrvatskoj oko 90 000 muškaraca i 77 000 žena, starijih od 50 godina, ima vertebralne prijelome. Prevalencija osteoporoze raste sa životnom dobi i bolest je češća u žena, iako je ultrazvučnim mjerenjem pokazano da relativno veliki broj muškaraca (16,2%) u Hrvatskoj, starijih od 50 godina, ima osteoporozu. Unos kalcija je i u našem stanovništvu značajna odrednica stvaranja i održavanja primjerene čvrstoće kosti.

**Descriptors:** Osteoporosis – epidemiology; Croatia – epidemiology

**Summary.** There is no disease registry for osteoporosis and osteoporotic fractures in Croatia. According to the annual report of registered diseases, the number of patients with osteoporosis and osteoporotic fractures increased during the last 10 years. In 2004, 0.70% of all registered diseases in Croatia referred to osteoporosis and osteomalacia. Epidemiological data show that the prevalence of osteoporosis in Croatia is similar to other European countries, while the prevalence and incidence of osteoporotic fractures is somewhat higher. It is estimated that 90 000 men and 77 000 women in Croatia older than 50 years have vertebral fractures. The prevalence is more frequent in older age and in women, although the great number of men (16.2%) were diagnosed as having osteoporosis using ultrasound densitometry. Calcium intake is found to be a dominant risk factor for building-up and maintenance of bone density.

Liječ Vjesn 2006;128:261–264

Osteoporoza je bolest u koje dolazi do gubitka koštane gustoće i propadanja mikroarhitekture kostiju, što rezultira povećanim rizikom od prijeloma.[1] Sama bolest, tj. gubitak koštane mase, nema značajnijih simptoma sve do pojave prijeloma, zato se osteoporoza naziva »tiha epidemija«. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 15% bijelaca u dobi od 50 do 59 godina ima osteoporozu i čak 70% starijih od 80 godina.[2] Brojni čimbenici rizika od osteoporoze uključuju one nasljedne i okolišne, a kao najvažniji se obično navode dob, gubitak estrogena u žena, niska tjelesna težina te bijela i žuta rasa. Također su brojna stanja, bolesti i lijekovi koji mogu dovesti do sekundarne osteoporoze.

Epidemiologija prijeloma ima sličan tijek kao gubitak koštane mase. Dob je, uz gustoću kosti, važan prediktor frakture, a postaje najvažniji nakon 65. godine života. Tako se učestalost prijeloma podlaktice povećava nakon 50. godine života i doseže maksimum oko 60. godine, a stopa incidencije za prijelom kuka udvostručuje se svakih 5 godina nakon 70. godine života.[2] Najčešći osteoporotski prijelomi su oni kralježaka[3] i često promaknu u dijagnozi jer je samo oko četvrtina njih klinički očevidna.[4,5] Kada dođe do prijeloma, simptomi i komplikacije mogu biti brojne i uključuju bol, deformacije kralježnice i trupa, otežanu pokretnost te smanjenje tjelesne visine. Najteže posljedice imaju prijelomi proksimalnog dijela femura jer, u razvijenim zemljama, u oko 50% bolesnika ostavljaju trajne posljedice u smislu smanjene pokretljivosti, dok 20–24% bolesnika umire, ponajprije zbog pratećih bolesti i komplikacija, i to najčešće neposredno nakon zadobivenog prijeloma.[6–8] Postojeći prijelomi, pa i oni vertebralni – klinički neprepoznati, povisuju rizik od novonastalih prijeloma, čak i u slučaju jednake koštane mase.[9,10] Rizik od novog prijeloma također je najviši u vremenu neposredno nakon što se dogodio prijelom.[9]

Dijagnostika osteoporoze temelji se na denzitometrijskim, radiološkim i laboratorijskim nalazima. Denzitometrija skeleta je najpouzdanija metoda za procjenu gustoće kosti i predstavlja »zlatni standard« u dijagnostici osteoporoze. To je kvantitativna metoda koja se nekad temeljila na izotopnim izvorima zračenja, dok se suvremeni uređaji koriste metodom tzv. dvoenergetske apsorpciometrije x-zraka (DXA) i njima se određuje mineralni sadržaj kosti (BMC, engl. *bone mineral content*; g/cm) i površinska gustoća kosti (BMD; engl. *bone mineral density;* g/cm$^2$). Metodom kvantitativne kompjutorizirane tomografije (QCT; engl. *quantitative computed tomography*) određuje se volumetrijska gustoća kosti (g/cm$^3$), dok su ultrazvučni denzitometri često u upotrebi

* **Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb** (doc. dr. sc. Selma Cvijetić, dr. med.); **Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KB Sestre Milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.); **Klinika za unutarnje bolesti KBC, Zagreb** (mr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Cvijetić, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Ksaverska cesta 2, 10 001 Zagreb

Primljeno 10. veljače 2006., prihvaćeno 5. srpnja 2006.

Tablica 1. *Postotak bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva prema klasifikaciji MKB-10 u odnosu na ukupno prijavljeni broj bolesti od 1995. do 2004. godine*

Table 1. *Percentage of musculoskeletal and connective tissue diseases according to ICD-10 classification with regard to total registered number of diseases from 1995 to 2004*

| Bolest i stanje (%)<br>Disease and condition (%) | 1995. | 1996. | 1997. | 1998. | 1999. | 2000. | 2001. | 2002. | 2003. | 2004. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Reumatoidni artritis i druge upalne poliartropatije<br>/Rheumatoid arthritis and other inflammatory artropathies | 0,48 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,52 | 0,45 | 0,44 | 0,45 | 0,49 | 0,58 |
| Artroze/Osteoarthritis | 1,22 | 1,20 | 1,45 | 1,16 | 2,48 | 1,17 | 1,20 | 1,22 | 1,27 | 1,54 |
| Kifoza, skolioza, lordoza/Kyphosis, scoliosis, lordosis | 0,39 | 0,34 | 0,29 | 0,35 | 0,43 | 0,35 | 0,38 | 0,38 | 0,38 | 0,43 |
| Spondilopatije/Spondylopathies | 0,72 | 0,57 | 0,56 | 0,52 | 0,66 | 0,45 | 0,49 | 0,50 | 0,53 | 0,58 |
| Bolesti intervertebralnih diskova i ostale dorzopatije<br>/Intervertebral disc diseases and other dorsopathies | 3,81 | 4,29 | 4,20 | 4,08 | 4,71 | 4,14 | 4,17 | 4,18 | 4,25 | 4,95 |
| Osteoporoza i osteomalacija/Osteoporosis and osteomalatia | 0,24 | 0,19 | 0,21 | 0,30 | 0,39 | 0,36 | 0,41 | 0,46 | 0,53 | 0,70 |
| Ostale bolesti mišićno-koštanog sustava<br>/Other musculoskeletal system diseases | 2,75 | 1,50 | 1,38 | 1,37 | 1,52 | 1,36 | 1,36 | 1,41 | 1,41 | 1,69 |
| Ukupno/Total | 9,64 | 8,56 | 8,27 | 8,27 | 9,62 | 8,29 | 8,48 | 8,64 | 8,89 | 10,49 |

kao metoda probira u epidemiološkim istraživanjima. Uvođenjem denzitometrije kosti u zdravstvenu djelatnost otvorene su mogućnosti za jednostavnu i točnu dijagnostiku bolesti u velikog broja stanovnika, čime je započelo novo razdoblje, kako u svijetu tako i u nas, u dijagnostici, liječenju, pa tako i epidemiologiji osteoporoze. Prvi suvremeni DXA denzitometar u Hrvatskoj nabavljen je 1990. godine u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu, gdje je iste godine osnovan i prvi Centar za osteoporozu. Danas denzitometre posjeduju sve zagrebačke kliničke bolnice i većina bolnica i medicinskih centara u većim gradovima Hrvatske.

Iako su se dijagnostičke mogućnosti poboljšale, još nemamo točan uvid u broj oboljelih. U našoj zemlji ne postoji registar za osteoporozu, kao ni za druge bolesti mišićno-koštanog sustava. Uvid u kretanje tih bolesti, pa tako i osteoporoze, može se dobiti iz *godišnje evidencije o ukupnom broju utvrđenih bolesti u izvanbolničkoj primarnoj zdravstvenoj zaštiti,*[11] koja se za ovu skupinu bolesti vodi od 1978. godine. Od 1995. godine broj prijavljenih bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva prikazuje se i u podskupinama, prema MKB-10 klasifikaciji (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema) koja je izdvojila osteoporozu i osteomalaciju kao zasebnu podskupinu. Tako je od 1995. godine broj prijavljenih slučajeva osteoporoze i osteomalacije od strane primarne zdravstvene zaštite u odnosu na ukupan broj prijavljenih bolesti bio u stalnom porastu i iznosio je od 0,24% u 1995. godini do *0,70% u 2004. godini* (tablica 1), a najveći broj prijava odnosio se na stanovništvo starije od 65 godina. U odnosu na druge bolesti mišićno-zglobnog sustava i vezivnog tkiva, broj prijava osteoporoze i osteomalacije sličan je broju prijava upalnih artropatija i spondilopatija. Kod osteoporoze je, međutim, znakovit porast broja prijava tijekom zadnjeg desetljeća, što se može djelomice pripisati poboljšanju dijagnostičkih mogućnosti zdravstvenih ustanova u tom razdoblju, ali i rastućoj svijesti zdravstvenih radnika i općeg stanovništva o potrebi pravodobne dijagnostike i prevencije osteoporoze. Zato možemo očekivati da će se broj prijava osteoporoze i osteomalacije i dalje povećavati i dosegnuti realnije pokazatelje. Iz ovog izvora podataka, međutim, ne možemo dobiti uvid u kretanje broja osteoporotskih prijeloma, budući da se prijelomi prijavljuju općenito, a ne prema lokalizaciji prijeloma i uzroku nastanka. Za uvid o učestalosti osteoporotskih prijeloma u Hrvatskoj trebalo bi oblikovati i provesti ciljano epidemiološko istraživanje, temeljeno na bolničkoj dokumentaciji, kao i onoj iz primarne zdravstvene zaštite.

Drugi značajan uvid u učestalost bolesti pružaju epidemiološka istraživanja. U Hrvatskoj je provedeno više epidemioloških studija na području osteoporoze i prijeloma, čiji rezultati daju dobar uvid u učestalost bolesti u pojedinim gradovima i regijama i mogu poslužiti za usporedbu sa stanjem u drugim zemljama.

Tako je u okviru multicentričnog istraživanja, koje je obuhvatilo oko 6000 ispitanika u dobi od 20 do 79 godina iz 13 zemalja s pet kontinenata, uključujući Hrvatsku, pokazano da Ispitanici iz Hrvatske imaju koštanu masu sličnu stanovnicima drugih europskih zemalja sudionica.[12] Nakon korekcije prema visini i težini, u našoj su populaciji muškarci imali prosječno veću koštanu masu na kuku, a žene na kralježnici u odnosu na suprotni spol.[13]

Koštana masa u našem stanovništvu procijenjena je i ultrazvučnom denzitometrijom, na uzorku od oko 15 000 ispitanika iz Hrvatske (95,2% žene), prosječne dobi 60,4 godine. Osteoporoza je utvrđena u 38,6% ispitanika, a osteopenija u 45,4% ispitanika. Najmanja učestalost osteoporoze nađena je u primorsko-goranskoj (30,1%), a najveća u zagrebačkoj populaciji (42%).[14]

Obilježja osteoporoze u muškoj populaciji Hrvatske dali su rezultati ECUM (Epidemiology of Calcaneus Ultrasound in Males) studije.[15] Ova multicentrična studija provedena je na uzorku od 1002 muškarca, dobi od 20 do 99 godina, stanovnika različitih županija, kojima je učinjeno ultrazvučno mjerenje petne kosti. Koristeći se dijagnostičkim kriterijima primjerenim ultrazvučnomu mjerenju, pokazano je da 16,2% muškaraca starijih od 50 godina ima osteoporozu te da se vršne vrijednosti koštane mase postižu u trećem desetljeću života, što je sukladno rezultatima u drugim južnoeuropskim populacijama.[16,17]

Epidemiološka obilježja osteoporotskih *prijeloma* u našoj zemlji istraživana su u okviru međunarodne studije European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). U uzorku ispitanika iz Zagreba utvrđena je standardizirana stopa prijeloma kralježaka u 16,3% muškaraca i 14,8% žena, srednje dobi oko 60 godina.[18] U odnosu na ostale europske centre, prevalencija u Hrvatskoj bila je relativno visoka. U nastavku ove studije (European Prospective Osteoporosis Study – EPOS) utvrđeno je da incidencija prijeloma podlaktice u žena u istočnoj Europi, uključujući Hrvatsku, odgovara onoj u skandinavskim zemljama, u kojima je najveća incidencija

svih prijeloma ekstremiteta, uključujući kuk.[19] Ekstrapolacijom rezultata na uzorku ispitanika većom od izvorne EVOS kohorte, može se procijeniti da u Hrvatskoj ima oko 90.000 muškaraca i 77.000 žena, starijih od 50 godina, koji imaju vertebralne prijelome. Najčešći su prijelomi u donjem torakalnom i gornjem slabinskom segmentu kralježnice, što je slično nalazima drugih autora.[20] U nešto mlađem uzorku ispitanika Zagreba (dob ≥45 godina) utvrđena je prevalencija vertebralnih deformiteta u 12,5% žena i 8,3% muškaraca, što odgovora europskom prosjeku za istu dob.[21]

Nije nađena povezanost prijeloma kralježaka s boli u leđima, iako veći rizik od prijeloma postoji u osoba koje su imale češću i intenzivniju bol u leđima.[22]

Analize rizičnih čimbenika koštane mase i prijeloma potvrdile su da je unos kalcija važna odrednica čvrstoće kosti i u našoj populaciji. Tako je još prije 30 godina u istarskome stanovništvu utvrđena značajno veća stopa prijeloma proksimalnog dijela femura i značajno manja debljina korteksa metakarpalnih kostiju u odnosu na podravsko ruralno stanovništvo.[23] Ta su se dva područja tradicionalno razlikovala u prehrani, odnosno unosu kalcija, tako da je prosječan unos kalcija hranom u stanovništvu središnje Istre bio oko 2 puta manji u odnosu na stanovnike podravskih sela. Novija istraživanja u djece iz Istre i Zagreba, provedena ultrazvučnom denzitometrijom, pokazala su manju koštanu masu u djece istarske regije, gdje je utvrđen i značajno manji unos kalcija u odnosu na Zagreb.[24] U uzorku stanovnika Zagreba nađeno je da žene (ali ne i muškarci), s niskim sadašnjim unosom kalcija (mjereno konzumacijom mlijeka i mliječnih proizvoda), imaju povišen rizik od vertebralnih prijeloma.[25]

Tjelesna aktivnost nije utvrđena kao rizični faktor prijeloma kralježaka iako su na to mogle utjecati činjenice da se najveći broj ispitanika nije bavio nikakvom sportskom aktivnošću te da su na provođenje tih aktivnosti mogli utjecati dob ispitanika (≥50 god.), kao i različiti socioekonomski ili kulturološki čimbenici koji nisu bili analizirani.[26] Glede drugih čimbenika rizika u uzorku naše populacije nađena je poznata tendencija povišenog rizika od vertebralnih prijeloma u osoba obaju spolova koje više konzumiraju alkoholna pića, ali i tendencija smanjenog rizika u žena koje redovito umjereno konzumiraju alkoholna pića.[27] Potonje je nađeno i za žene starije dobi (≥65 god.) u cijeloj prvotno regrutiranoj populaciji EVOS studije.[28]

Iako niz kroničnih bolesti i lijekova može dovesti do gubitka koštane mase, sekundarna osteoporoza vrlo je česta u bolesnika sa zatajenjem funkcije bubrega, pogotovo u osoba na hemodijalizi. Tako su u Hrvatskoj, u randomiziranom uzorku od 2000 bolesnika na hemodijalizi, histomorfometrijski najčešće utvrđene promjene na kostima koje su posljedica sekundarnog hiperparatiroidizma (52%).[29] U ostalih bolesnika utvrđena je miješana uremička osteodistrofija (34%), adinamična koštana bolest (10%) i osteomalacija usporene pregradnje (4%). Histomorfometrija kosti važna je dijagnostička metoda u utvrđivanju etiopatogenetskog faktora gubitka koštane mase i rutinski se provodi više od 20 godina u Općoj bolnici »Sveti Duh« u Zagrebu.

Na temelju provedenih epidemioloških istraživanja zaključujemo da je učestalost osteoporoze u Hrvatskoj, dijagnosticirane na temelju denzitometrijskog nalaza, podjednaka onima u drugim europskim zemljama, ali da je učestalost i incidencija osteoporotskih prijeloma nešto veća od europskog prosjeka. Bolest je češća u žena i prevalencija raste sa životnom dobi, što odgovara svjetskim epidemiološkim pokazateljima. Također ističemo da u Hrvatskoj ne postoji jedinstveni sustav registriranja i praćenja oboljelih od osteoporoze, kao ni osoba s osteoporotskim-netraumatskim prijelomima. Postojeći način praćenja broja oboljelih na temelju obvezatnih prijava iz primarne zdravstvene zaštite ne daje realne podatke o broju oboljelih, već za sada omogućuje praćenje kretanja bolesti zadnjih desetak godina. Zato je nužno razmotriti osnivanje registra za osteoporozu. Razumijevanje epidemiologije osteoporoze i osteoporotskih prijeloma pomaže da usmjerimo aktivnosti na njihovu prevenciju, uvođenje programa probira, dijagnosticiranja i liječenja, što će zasigurno imati učinke u smanjenju morbiditeta i mortaliteta, a u konačnici i smanjenju socijalno-medicinskog i ekonomskog opterećenja društva.

## LITERATURA


1. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785–95.
2. WHO Technical Report Series 921. Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO scientific group. Geneva: WHO; 2003.
3. *Cummings SR, Melton LJ.* III. Epidemiology and outcomes of osteoporotoic fractures. Lancet 2002;359:1761–7.
4. *Cooper C, Melton LJ.* III. Vertebral fractures. Br Med J 1992;304: 793–4.
5. *Gehlbach SH, Fournier M, Bigelow C i sur.* Recognition of osteoporosis by primary care physicians. Am J Pub Health 2002;92:271–3.
6. *Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ* III. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol 1993;137:1001–5.
7. *Kanis JA, Oden A, Johnell O i sur.* The components of excess mortality after hip fracture. Bone 2003;32:468–73.
8. *Johnell O, Kanis JA, Oden A i sur.* Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2004;15: 38–42.
9. *Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M.* Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000;15:721–39.
10. *Lindsay R, Silverman SL, Dooper C i sur.* Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001;285:320–3.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis. Zagreb, 2004.
12. *McCloskey EV, Dey A, Parr RM i sur.* Global variations in peak bone mass as studied by dual-energy X-ray absorptiometry. J Radioanal Nucl Chem 2004;259:341–345.
13. *Cvijetić S, Koršić M.* Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. Osteoporos Int 2004;15:295–300.
14. *Giljević Z.* Značaj problema osteoporoze u Hrvatskoj. Zbornik: Svjetski dan osteoporoze. Zagreb, 2005:17.
15. *Kaštelan D, Kujundžić Tiljak M i sur.* Calcaneus ultrasound in males – normative data in the Croatian population (ECUM study). J Clin Invest (u tisku).
16. *Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres P i sur.* Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the Spanish population. Osteoporos Int 2002;13:487–492.
17. *Magkos F, Manios Y, Babaroutsi E, Sidossis LS.* Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data for the Greek population. Osteoporos Int 2005;16:280–288.
18. *O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J i sur.* The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Min Res 1996;11:1010–18.
19. *Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC i sur.* Incidence of limb fracture across Europe: results from European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int 2002;13:565–71.
20. *Grazio S, Koršić M, Jajić I.* Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. Wien Klin Wochenschr 2005;117:42–7.
21. *Cvijetić S, McCloskey E, Koršić M.* Vertebral osteophytosis and vertebral deformities in an elderly population sample. Wien Klin Wochenschr 2000;112:386–93.
22. *Grazio S, Jajić I, Jajić Z.* Osteoporotske deformacije kralješaka – simptomi i njihov utjecaj na aktivnosti svakodnevnog života. Fiz Med Rehabil 2002;19(1–2):3–20.
23. *Matković V, Kostial K, Šimonović I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE.* Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Clin Nutr 1979;2:540–9.

24. *Cvijetić S, Colić Barić I, Bolanča S, Jureša V, Dekanić Ožegović D.* Ultrasound bone measurement in children and adolescents; correlation with nutrition, puberty, anthropometry and physical activity. J Clin Epidemiol 2003;56:591–7.
25. *Grazio S, Koršić M.* Unos dijetalnog kalcija i prevalencija deformacija kralježaka u uzorku starije populacije. Liječ Vjesn 2003;125:117–124.
26. *Grazio S.* Utjecaj fizičke i sportske aktivnosti na osteoporotske deformacije kralješaka. Reumatizam 2002;49:10–19.
27. *Grazio S, Koršić M, Jajić I.* Effects of smoking and alcohol consumption on vertebral deformity in the elderly – an epidemiological study. Coll Antropol 2005;29:315–20.
28. *Navez-Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ.* European Vertebral Osteoporosis Study Group. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. Osteoporosis Int 1997;7:65–71.
29. *Krpan D, Lajtman Z, Erceg I, Ivkošić A.* Renal osteodistrophy based on bone histomorphometry: 20 years of experience. Dial Transpl 2004; 33:476–81.

# p53, bcl-2 i Ki-67 U DIJAGNOSTICI INZULARNOG KARCINOMA ŠTITNJAČE
## Prikaz bolesnika s pregledom literature

### P53, BCL-2 AND Ki-67 IN THE DIAGNOSIS OF INSULAR THYROID GLAND CANCER
### Case report with a review of literature

IRENA NOVOSEL, STELA BULIMBAŠIĆ, VESNA RAMLJAK, BOŽICA MATKOVIĆ, DANIJEL DOŠEN, VIKTOR ŠEPAROVIĆ*

**Deskriptori:** Tumori štitnjače – dijagnostika, patologija; Karcinom – dijagnostika, patologija; Ki-67 antigen – analiza; Proto-onkogeni proteini C-bcl-2 – analiza; Tumorski supresorski protein p53 – analiza

**Sažetak.** Prikaz opisuje prvi slučaj inzularnog karcinoma štitnjače zabilježen u hrvatskoj medicinskoj literaturi. Bolesnica u dobi od 71 godine primljena je u bolnicu zbog simptoma inspiratornog stridora. Kliničkim pregledom utvrdila se ekspanzivna tumorska masa. Ultrazvučno navođena citološka punkcija upućivala je na anaplastični karcinom te je učinjena totalna tiroidektomija. Patohistološka analiza H/E biopsija otkrila je tumorsku masu karakterističnog inzularnog načina rasta monomorfnih tumorskih stanica. Imunohistokemijska analiza potvrdila je dijagnozu difuzno pozitivnom reakcijom na tireoglobulin, fokalnom na ttf-1 te oskudnom na citokeratin, dok su kalcitonin, FVIII, CD34 i LCA bili jasno negativni. p*53* i *bcl-2* pokazali su izražajnost u 35,9% odnosno 85% tumorskih stanica. Proliferacijski indeks za *Ki-67* iznosio je 4,19. Na temelju svog istraživanja preporučujemo paletu imunohistokemijskih pretraga za dijagnozu inzularnog karcinoma. Čak i kad je djelomično prisutan, inzularni karcinom trebao bi biti spomenut u patohistološkom izvješću zbog prognostičkog značenja za bolesnika.

**Descriptors:** Thyroid neoplasms – diagnosis, pathology; Carcinoma – diagnosis, pathology; Ki-67 antigen – analysis; Proto-oncogene proteins C-bcl-2 – analysis; Tumor suppressor protein p53 – analysis

**Summary.** The report covers the first case of insular thyroid cancer recorded in Croatian medical literature. A 71-year old female patient presented to our hospital with symptoms of inspiratory stridor. Clinical examination disclosed an expansive tumor mass. US guided FNA indicated anaplastic cancer and total thyroidectomy was accordingly indicated. Pathohistological analysis of H/E biopsies disclosed a tumor mass with a characteristic insular growth pattern of monomorphic tumor cells. Immunohistochemical analysis confirmed diagnosis by a diffuse positive reaction to thyreoglobulin, focally to TTF-1, and scant to cytokeratin, while calcitonin, FVIII, CD34 and LCA were clearly negative. *P53* and *bcl-2* were expressed in 35.9% and 85% of tumor cells, respectively. The proliferation index for *Ki-67* was 4.19. According to our survey we suggest a panel of immunohistochemistry for diagnosing insular cancer. Even if partly present, insular cancer should be mentioned in the pathohistological description because of its prognostic meaning.

Liječ Vjesn 2006;128:264–267

Inzularni karcinom je rijedak tumor štitnjače s učestalošću javljanja od 4 do 7% i ekstratiroidnom ekspanzijom u 59% pacijenata. Češće se opisuje u ženskoj populaciji dobi od 34 do 76 godina.[1] Čini se da su slabo diferencirani karcinomi štitnjače uobičajeniji u pojedinim dijelovima Europe, osobito u Italiji, te Južnoj Americi, nego npr. u Sjedinjenim Državama.[2]

Kao zaseban tumorski entitet prvi put je opisan 1984. kada Maria Louisa Carcangiu sa suradnicima uvodi pojam »inzularni« karcinom nastojeći istaknuti histološku karakteristiku u

* **Odjel za patologiju, Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak** (Irena Novosel, dr. med.), **Odjel za patologiju, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Stela Bulimbašić, dr. med.), **Odjel za citologiju, Klinika za tumore, Zagreb** (Vesna Ramljak, dr. med.), **Pfizer H.C.P. Corporation, Zagreb** (Božica Matković, dr. med.), **Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Klinika za tumore, Zagreb** (mr. sc. Danijel Došen, dr. med.), **Zavod za patologiju, Klinika za tumore, Zagreb** (prof. dr. sc. Viktor Šeparović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Novosel, Odjel za patologiju, Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Josipa Jurja Strossmayera 59, 44 000 Sisak, e-mail: irena.novosel@zg.t-com.hr

Primljeno 27. lipnja 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

Tablica 1. *Imunohistokemijska analiza inzularnog karcinoma*
Table 1. *Immunohystochemical analysis of insular carcinoma*

| Antitijelo<br>Antibody | Dobavljač<br>Vendor | Razrjeđenje<br>Dilution |
|---|---|---|
| Keratin, Pan Ab-1 | Dako | 1:200 |
| Tireoglobulin/Thyreoglobulin | Dako | ready-to-use* |
| TTF-1 | Novocastra | 1:150 |
| Kalcitonin/Calcitonin | Dako | 1:150 |
| FVIII | Dako | ready-to-use |
| CD34 QBEnd | Dako | 1:50 |
| LCA | Dako | 1:100 |
| p53 | Dako | 1:50 |
| bcl-2 | Dako | 1:50 |
| Ki-67 | Dako | 1:50 |

* tvorničko razrjeđenje

obliku inzularne morfe koja nastaje naglašavanjem retrakcijskih pukotina zbog fiksacije materijala. Autori su zaključili da je inzularni karcinom blizak, ako ne i identičan tvorbi koju je 1907. godine Langhans opisao kao »*wuchernde* Struma«.[3]

Inzularni karcinom pripada skupini slabo diferenciranih tumora štitnjače koji se nalaze između dobro diferenciranih (papilarni i folikularni karcinom) i nediferenciranih tumora štitnjače.[1] Teoretsku pretpostavku patologa o nužnosti postojanja malignih tvorbi prijelaznih karakteristika u morfološkom i bihevioralnom smislu potkrjepljuje iskustvo kliničara o malignijem ponašanju od očekivanoga, odnosno lošijem ishodu bolesti u pojedinih dobro diferenciranih papilarnih i folikularnih karcinoma te o iznenađujuće »dugom« preživljavanju pacijenata s anaplastičnim karcinomom. Prema tomu, problematika koje tumore može uključiti u slabo diferenciranu skupinu, kao i pitanje jesu li oni *de novo* nastale tumorske tvorbe ili pak nastaju *dediferencijacijom* dobro diferenciranog karcinoma, teme su na koje se još pokušava naći konačan odgovor.[1,4]

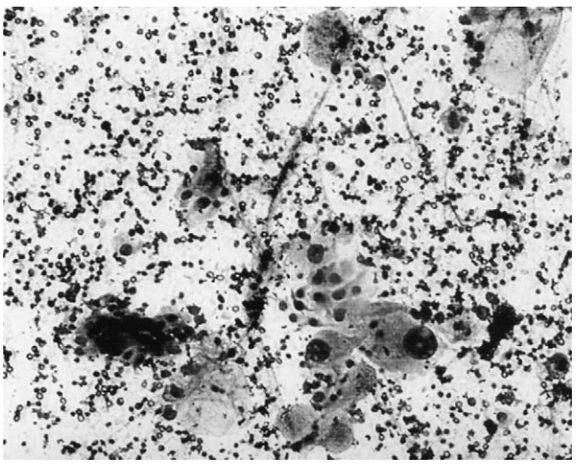
## Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 71 godine primljena je u Kliniku za tumore, Odjel otorinolaringologije, zbog inspiratornog stridora. Kliničkim pregledom te radiološkom i ultrazvučnom analizom otkrivena je ekspanzivna tumorska tvorba lijevog režnja štitnjače koja je sužavala dušnicu na 5 mm promjera. Učinjena je totalna tiroidektomija nakon ultrazvukom navođene aspiracijske biopsije. Kirurški zahvat bio je indiciran zbog citološke sumnje na anaplastični karcinom.

Citološki uzorak obojen je MGG-om. Uzorci kirurški dobivenog materijala uklopljeni su nakon fiksacije u parafinske blokove te su 5-mikrometarski rezovi obrađeni standardnom H/E tehnikom. Da bi se postigla definitivna dijagnoza, učinjena je ekstenzivna imunohistokemijska analiza koja je činila sljedeću paletu markera: tireoglobulin, TTF-1, citokeratin, kalcitonin, CD34, FVIII, LCA, p53, bcl-2 i Ki-67 (tablica 1).

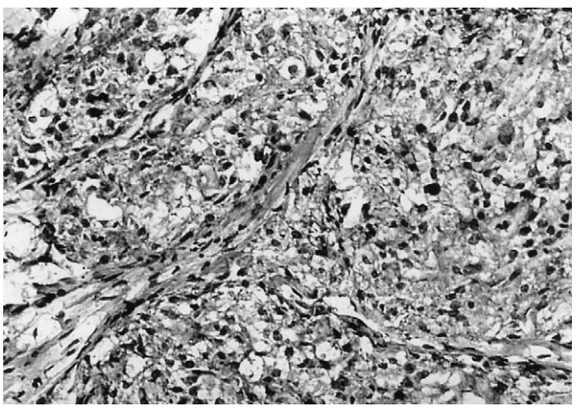
## Rezultati

Citološka analiza otkrila je uzorak s nekoliko nakupina slabo diferenciranih malignih stanica fine do zrnate kromatinske strukture, multiplih malih nukleola i citoplazme koja je sadržavala slabo definirane, neoštro ograničene vakuole. Nađeno je i nekoliko gigantskih tumorskih stanica obilne, blijede, fino granulirane citoplazme, također zrnate kromatinske strukture s jednim ili dva makronukleola. Citoplazma ovih staničnih populacija prikazala je hijaline mase odnosno



Slika 1. *Inzularni karcinom štitnjače (MGG × 400). Nakupina tipičnih slabo diferenciranih malignih stanica te nekoliko gigantskih tumorskih stanica obilne, blijede, fino granulirane citoplazme s jednim ili dva makronukleola.*

Figure 1. *Insular thyroid gland cancer (MGG × 400). Cluster of typical poorly differentiated tumor cells, and a few giant cells with ample, pale and fine granular cytoplasm with one or two nucleoli.*



Slika 2. *Inzularni karcinom štitnjače (H&E × 200). Inzule su građene od monomorfnih tumorskih stanica hiperkromatskih jezgara i oskudne citoplazme.*

Figure 2. *Insular thyroid gland cancer (H&E × 200). The insulae are built of monomorphic tumor cells with hyperchromatic nucleoli and scarce cytoplasm.*

mukopolisaharide. Citološkom analizom postavljena je sumnja na anaplastični karcinom (slika 1).

Makroskopski pregled tumora otkrio je djelomično inkapsuliranu tumorsku masu s jasno invazivnim zonama. Tumor je bio solidne, čvrste konzistencije, sivkastobijele rezne plohe, sa žarištima hemoragije i nekroze.

Patohistološka analiza *H/E* uzoraka pokazala je tumorsku masu građenu od velikih solidnih nakupina inzularnog načina rasta monomorfnih tumorskih stanica, hiperkromatskih jezgara i oskudne citoplazme te abortivnim folikulima uz vidljive retrakcijske pukotine (slika 2). Žarišno se nailazilo na difuzne tračke, trabekule ili papile tumorskih stanica. Na samom rubu pojedinih rezova bilo je nediferenciranih dijelova koji su histološkom slikom polimorfnih stanica nalikovali anaplastičnom karcinomu. Izbrojene su tri mitoze na 10 velikih vidnih polja (skr. VVP). Nekroze nisu nađene.

Imunohistokemijska analiza pokazala je difuzno pozitivnu reakciju tumorskih stanica pri bojenju tireoglobulinom, žarišno pozitivnu izražajnost za TTF-1, dok se bojenje citokeratinom prikazalo kao rijetko pozitivna reakcija slaba intenziteta. Kalcitonin, FVIII i CD34 kao i LCA bili su jasno negativni.

p53 i bcl-2 bili su pozitivni u 35,9%, odnosno u 85% tumorskih stanica. Proliferacijski indeks za Ki-67 iznosio je 4,19.

## Rasprava

Kristalna interpretacija Carcangiu i sur. izazvala je remodeliranje jednoga važnog područja patologije. Dvadeset godina poslije tema slabo diferenciranih karcinoma štitnjače još uvijek izaziva interes[5] te se doima nedovršenom u svojoj kontroverznoj problematici.[6] Čini se da će pravu potvrdu i konačno određenje zadobiti možda tek nastupjelom molekularnom erom u patologiji.[2] Važan prilog entitetu pojavio se otkrivanjem točkaste mutacije porodice RAS-gena PCR molekularnom analizom.[2,7]

Klinička opažanja također podupiru samostalni entitet inzularnog karcinoma. Zahvaljujući istraživanju provedenom u Piemontu, termin »primordijalni tumori« uveden je za skupinu slabo diferenciranih tumora zbog oštećene egzokrine sekrecije u većini tumorskih stanica. Upravo taj nalaz koji je inače odsutan u štitnjači odraslog čovjeka, no detektibilan u fetalnoj štitnjači odnosno u prefolikularnoj fazi, postaje dijagnostička karakteristika skupine slabo diferenciranih tumora inzularnog, trabekularnog ili solidnoga histološkog uzorka.[8] Papotti i sur. otkrili su da imunocitokemijski depoziti detektibilnog tireoglobulina predstavljaju bazu hTG u serumu (a koji predstavlja vrlo relevantan marker za klinički tijek bolesti u ovih tumora); prema tome, odgovor na liječenje inzularnog karcinoma može biti predviđen imunohistokemijskim podatcima.[8] Justin ide čak dalje u svom uratku izlažući kako se sposobnošću vezanja radioaktivnog joda inzularni karcinom razlikuje od nediferenciranih karcinoma štitnjače te njegov prikaz može poslužiti u dijagnostičke i terapijske svrhe.[9]

Rosai[4] i Chan[1] dijele mišljenje da inzularni karcinom nastaje obično *de novo*, ali i transformacijom, odnosno, *dediferencijacijom* dobro diferenciranih karcinoma štitnjače poput folikularnog ili papilarnog karcinoma. Etiološki bitno, ali prognostički, za kliničara i bolesnika, od manje važnosti.

Upravo je prognostičko značenje te elementi koji ga određuju pokretačka tema najrecentnijih studija koje se bave inzularnim karcinomom. Chan[1] navodi dob, zahvaćenost limfnih čvorova te proširenost tumora izvan štitnjače kao prognostički važne čimbenike nepovoljnog ishoda. Zanimljivo je da su Yamashita i sur. ustanovili kako su prisutnost inzularne komponente i dob prezentacije tumora (bolesnici stariji od 55 godina) neovisni čimbenici rizika za prisutnost metastaza, dok vaskularna invazija, kao ni trabekularna ili solidna komponenta nisu pokazale statistički značajnu povezanost s prisutnošću metastaza.[10] Volante i sur. pak dodaju da su se uz dob pacijenta (>45 godina), prisutnost nekroze i mitotska aktivnost (više od 3 mitoze na 10 VVP) pokazale najutjecajnijim prognostičkim parametrima.[11]

Autori koji se bave izražajnošću *bcl-2* i *p53* u skupini slabo diferenciranih karcinoma štitnjače slijede hipotezu po kojoj status malignih tumora koji se nalaze »između« dobro diferenciranih i anaplastičnih karcinoma treba odražavati umjerena ekspresija ovih gena. Dijagnostičku vrijednost genske ekspresije nadmašuje prognostičko značenje p53 i bcl-2, jer bi upravo takav postotak izraženosti mogao potvrditi bolju prognozu inzularnog karcinoma u odnosu prema anaplastičnomu.[7]

Recentne studije su pokazale umjerenu izraženost bojenja proteina p53 u slabo diferenciranih karcinoma štitnjače za razliku od dobro diferenciranih u kojih je dominantna slabo izražena obojenost, dok u anaplastičnih karcinoma p53 pozitivna reakcija doseže vrijednosti i do 80%. Tako su Dobashi i sur. pokazali kako se izraženost bojenja p53 mijenja ovisno o histološkom tipu karcinoma štitnjače: folikularni karcinom 14,3%, papilarni karcinom 11,1%, slabo diferencirani karcinom 40,9% i anaplastični karcinom 63%.[12] Druge su studije izvijestile i o višim postotcima bojenja p53 (75–83,3%) u anaplastičnih karcinoma.[13,14] Kako su mutacije gena p53 puno češće u anaplastičnih karcinoma nego u dobro diferenciranih karcinoma štitnjače, Dobashi i sur. smatraju da upravo p53 posreduje u transformiranju diferenciranog karcinoma u anaplastični karcinom.[12]

Stoga izražajnost p53-proteina u 41–53% stanica slabo diferenciranih karcinoma postavlja ovu skupinu tumora između diferenciranih karcinoma štitnjače (11–14%) i anaplastičnih karcinoma (63–83%).[12,15]

Naš rezultat od 35,9% pozitivnih stanica uz vrlo malo odstupanja može se uklopiti u prethodno opisane rezultate potvrđujući prijelazno mjesto slabo diferenciranog karcinoma štitnjače. Zanimljivo je da smo, izračunavajući izraženost, uočili područja koja pokazuju vrlo nisku ili nikakvu ekspresiju p53-gena koja je gledana na 400 tumorskih stanica po VVP, iznosila svega 0,83%, svjedočeći takvim rezultatom o dijelu tumorske tvorbe s dobrom diferencijacijom. Iako podatak naizgled kontradiktoran, gledan u sklopu ukupne tumorske, srednja vrijednost nasumce odabranih 20 VVP unutar oba, očito diferencijacijski različita područja, iznosila je 35,9%; postotak apsolutno prenizak za anaplastični karcinom, dok značajno premašuje dobru diferencijaciju tumora. Na taj način p53 zorno može prikazati stupnjevitost diferencijacije tumorske tvorbe te pripomoći diferencijalnoj dijagnozi inzularnog karcinoma u odnosu na eventualno suspektan anaplastični odnosno dobro diferencirani folikularni karcinom.

Upravo bcl-2 bez dvojbe potvrđuje središnje mjesto inzularnog karcinoma u odnosu na dobro diferencirane i nediferencirane karcinome štitnjače, ne posjedujući uopće, što je osobito zanimljivo, područja slabije ekspresije koje bi odgovaralo anaplastičnomu karcinomu. Time zauzima značajno mjesto u paleti imunohistokemijske analize. Naši rezultati od 85% bojenja bcl-2 u pregledanim tumorskim uzorcima uklapaju se u rezultate opsežnih studija od kojih je Pilottijeva jedna od najvažnijih.[15]

Gotovo je očekivano opažanje da porast indeksa Ki-67 prati dediferencijaciju tumora pa je viši u slabo diferenciranih karcinoma u odnosu na dobro diferencirane.[16] Ki-67 pokazao je također srednju vrijednost od 4,19 u slučaju inzularnog karcinoma koji mi opisujemo.

Određivanje p53, bcl-2 i Ki-67 nije uobičajeno na 20 VVP, no ovakvoj obradi pristupili smo radi pokušaja preciznijeg utvrđivanja proliferacijske aktivnosti tumora te eventualnog prepoznavanja područja koja bi po svojim molekularnim karakteristikama, iako ne i morfološkim, odgovarala komponenti anaplastičnog karcinoma. Iako je bcl-2 već pod malim povećanjem pokazao difuznu i jednoličnu reakciju, te objektivne potrebe za tako detaljnom analizom nije bilo, p53 i Ki-67 pokazali su značajne oscilacije ekspresije, što nas je i ponukalo na ovaj mali eksperiment. Pri tome treba istaknuti kako je postotak stanica s pozitivnom reakcijom na p53 i Ki-67 bio čak i u žarištima s maksimalnom izraženošću prenizak da bi se govorilo o anaplastičnom karcinomu.

Iako nisu presudni za postavljanje dijagnoze, p53, bcl-2 i Ki-67 upotpunjavaju mozaik isključujući anaplastični odnosno dobro diferencirani karcinom u suspektnim ili morfološki preklapajućim područjima. Umjereno visoke vrijednosti p53 (35,95%), uz istodobno difuzno pozitivan bcl-2 (85%) te ne previsok postotak reaktivnosti Ki-67 (4,19%) ne samo da potvrđuju dijagnozu inzularnog karcinoma, nego ga postavljaju u međuprostor koji odgovara prijelaznoj fazi transformacije u odnosu na krajnje točke diferencijacije malignih tvorbi epitelnog podrijetla štitnjače. p53, bcl-2 i Ki-67 decidirano potvrđuju dijagnozu slabo diferenciranog tumora u biopsiji čime dolazimo do premise o njihovoj dijagnostičko-prognostičkoj implikaciji.

Na temelju navedenoga preporučujemo sljedeću paletu imunohistokemije u patohistološkoj analizi inzularnog karcinoma: tireoglobulin, TTF-1, kalcitonin, LCA, CD34, FVIII te p53, bcl-2 i Ki-67.

Konačno, u interpretaciji nalaza, patolog bi trebao spomenuti inzularni karcinom ako je samo i parcijalno prisutan unutar dobro diferenciranog karcinoma, bilo papilarne ili folikularne slike. Znakom *dubljeg gledanja na problematiku* te *ostvarivanjem fine komunikacije s kliničarem* bit će *završni komentar patologa* gdje se navodi kako prognoza ovakve tumorske tvorbe, iako dominantno dobre diferencijacije, može biti lošija od očekivane upravo zbog prisutnosti dediferenciranih područja sa slikom inzularnog karcinoma.

Što se tiče naše bolesnice, dvogodišnje praćenje nije pokazalo relaps niti metastatsku bolest, no mišljenja smo da je razdoblje praćenja prekratko za definitivni zaključak. K tomu, pretraživanjem dostupnih baza podataka na internetu, kao i kliničke arhive, nismo naišli na prethodno opisan slučaj inzularnog karcinoma od strane hrvatskih autora te bi se ovaj prikaz mogao smatrati prvim slučajem inzularnog karcinoma u hrvatskoj medicinskoj literaturi.

LITERATURA


1. *Chan JKC*. Tumors of thyroid and parathyroid glands. U: Fletcher CDM, ur. Diagnostic Histopathology of Tumors. 1. izd. London: Churchill Livingstone; 2000, str. 997–1000.
2. *Pilotti S, Collini P, Mariani L i sur*. Insular carcinoma: a distinct *de novo* entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 1997;21:1466–1473.
3. *Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J*. Poorly differentiated (»insular«) thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans´ »wuchernde Struma«. Am J Surg Pathol 1984;8:655–668.
4. *Rosai H*. Rosai and Ackermann´s Surgical Pathology. 9. izd. Toronto: Mosby; 2004, str. 549–52.
5. *Jain R, Chaturvedi KU, Khurana N, Aggarwal AK*. Insular carcinoma of thyroid – a case report. Indian J Pathol Microbiol 2004 47;420–3.
6. *Albores-Saavedra J, Carrick K*. Where to set the treshold between well differentiated and poorly differentiated follicular carcinomas of the thyroid. Endocr Pathol 2004;15:297–305.
7. *Soares P, Trovisco V, Rocha A i sur*. BRAF mutations typical of papillary thyroid carcinoma are more frequently detected in undifferentiated than in insular and insular-like poorly differentiated carcinomas. Virchows Arch 2004;6:572–6.
8. *Papotti M, Botto Micca F, Favero A, Palestini N, Bussolati G*. Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. Am J Surg Pathol 1993;17:291–301.
9. *Justin EP, Seabol JE, Robinson RA, Walker WP, Gurll NJ, Hawes DR*. Insular carcinoma. A distinct thyroid carcinoma with associated iodine 131 localization. J Nucl Med 1991;32:1358–136.
10. *Yamashita H, Noguchi Y, Noguchi S i sur*. Significance of an insular component in follicular thyroid carcinoma with distant metastasis at initial presentation. Endocr Pathol 2005;16:41–8.
11. *Volante M, Cavallo GP, Papotti M*. Prognosis factors of clinical interest in poorly differentiated carcinomas of the thyroid. Endocr Pathol 2004; 15:313–7.
12. *Dobashi Y, Sugimura H, Sakamoto A i sur*. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1993;17:375–81.
13. *Holm R, Nesland JM*. Retinoblastoma and p53 tumour supressor gene protein expression in carcinomas of the thyroid gland. J Pathol 1994; 172:267–272.
14. *Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M*. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. Histopathology 1994;24: 205–210.
15. *Pilotti S, Collini P, Del Bo R, Cattoretti G, Pierotti MA, Rilke F*. A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 1994;18:1054–1064.
16. *Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A i sur*. Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib 1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. Am J Surg Pathol 1999; 23:678–85.


* * *

# Vijesti
# News


**VII. KONGRES HRVATSKOGA PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA**
**s međunarodnim učešćem**
**VI. KONGRES PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA**
**HRVATSKE UDRUGE MEDICINSKIH SESTARA**

***5.—7. listopada 2006. u Osijeku u hotelu »Osijek«***

ORGANIZATOR: Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Osijek i Klinička bolnica Osijek

ZA DOPUNSKE INFORMACIJE: www.cetratour.net/pedijatri
e-mail: kraljik.marija@kbo.hr

## Klinička zapažanja
## Clinical observations

# PRIMARNA PIGMENTNA NODULARNA ADRENOKORTIKALNA BOLEST KAO UZROK CUSHINGOVA SINDROMA U SKLOPU CARNEYEVA KOMPLEKSA

## PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE AS CAUSE OF CUSHING'S SYNDROME ASSOCIATED WITH CARNEY COMPLEX

MIROSLAV DUMIĆ, NEVENA JANJANIN, ANITA ŠPEHAR UROIĆ, JASENKA ILLE, MATE ŠKEGRO, VESNA KUŠEC, IGOR MARJANAC, TONI MATIĆ, DRAŽEN JELAŠIĆ*

**Deskriptori:** Cushingov sindrom – etiologija, genetika; Bolesti kore nadbubrežne žlijezde – komplikacije, genetika; Pigmentacijski poremećaji – komplikacije, genetika; Multipla endokrina neoplazija – genetika

**Sažetak.** Prikazani su 11-godišnja djevojčica i dva 14-godišnja dječaka s Cushingovim sindromom uzrokovanim primarnom pigmentnom nodularnom adrenalnom bolešću (PPNAB). Pojačano lučenje kortizola u ovih je bolesnika rezultat autonomne sekrecije iz nadbubrežnih žlijezda i neovisno je o stimulaciji s ACTH. Djevojčica je uz PPNAB imala *lentigines*, mrljaste pigmentacije po bukalnoj sluznici i na usnama te švanom, dok je jedan od dječaka imao prolaktinom. Time oboje ispunjavaju kriterije za Carneyev kompleks, autosomno-dominantni sindrom multiple endokrine neoplazije. U drugog dječaka osim PPNAB-a nije bilo pouzdanih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks. Nitko od članova uže obitelji naših bolesnika nije imao kliničkih i/ili laboratorijskih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks. U svih je bolesnika učinjena bilateralna adrenalektomija (u jednog od dječaka laparoskopski) i uvedena je supstitucijska terapija glukokortikoidima i mineralokortikoidima. Patohistološki nalaz odstranjenih nadbubrežnih žlijezda koje su makroskopski bile normalnog izgleda i veličine potvrdio je da se u sva tri bolesnika radilo o PPNAB-u.

**Descriptors:** Cushing syndrome – etiology, genetics; Adrenal cortex diseases – complications, genetics; Pigmentation disorders – complications, genetics; Multiple endocrine neoplasia – genetics

**Summary.** We report a 11 year old girl and two 14 year old boys with Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). In these patients, hypercortisolism is a consequence of autonomous cortisol secretion from adrenal glands and is ACTH-independent. Besides PPNAD, the girl had lentigines, spotty pigmentation on her bucal mucosa and lips and she also had schwannoma. One of the reported boys had prolactinoma. Considering this, those two patients fulfill the criteria for Carney complex which is a type of multiple endocrine neoplasia syndromes inherited in an autosomal dominant trait. The other boy had PPNAD but no other obvious signs of Carney complex were noticed. Family study didn't reveal any clinical or laboratory signs of Carney complex in our patients' first relatives. All of our patients underwent bilateral adrenalectomy (in one of the boys laparoscopic surgery was performed). Glucocorticoid and mineralocorticoid substitution has been started. Adrenal glands were macroscopically normal but pathohistological analysis confirmed the diagnosis of PPNAD.

Liječ Vjesn 2006;128:268–273

Jedan od rijetkih uzroka Cushingova sindroma je primarna pigmentna nodularna adrenokortikalna bolest – PPNAB (»primary pigmented nodular adrenocortical disease« – PPNAD).[1] Pojačano lučenje kortizola u ovih je bolesnika neovisno o stimulaciji adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) i rezultat je autonomne sekrecije iz tamno pigmentiranih mikronodula nadbubrežnih žlijezda.[2]

U većine bolesnika PPNAB se nađe u sklopu Carneyeva kompleksa. To je autosomno-dominantno nasljedni sindrom multiple endokrine neoplazije karakteriziran pojavom mrljastih mukokutanih pigmentacija (lentigines), plavih nevusa po koži i sluznicama, miksomima i nizom drugih endokrinih i neendokrinih tumora.[3–5]

Kao uzrok bolesti u najvećeg broja bolesnika dokazane su inaktivirajuće mutacije PRKAR1A-gena smještenog na 17. kromosomu.[4,6–8] Ove su mutacije nađene, kako u slučaju obiteljskog, tako i u pojedinačnog javljanja PPNAB-a.[8]

Nakon što smo već opisali dvije bolesnice s PPNAB-om (u jedne u sklopu Carneyeva kompleksa),[9] prikazujemo još jednu bolesnicu i jednog bolesnika s PPNAB-om u sklopu Carneyeva kompleksa te jednog bolesnika s PPNAB-om bez drugih jasnih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks.

### Metode

Uzorci krvi za analizu hormonalnog statusa vađeni su ujutro, natašte, u ležećem položaju, a za kortizol i ACTH i uvečer u 20 sati. Uzorci plazme, seruma i urina za određivanje hormona standardnim preporučenim metodama pohranjeni su na –20°C.

* **Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med.; Nevena Janjanin, dr. med.; Anita Špehar Uroić, dr. med.; prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.; Toni Matić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), **Klinika za pedijatriju, KB Osijek** (Igor Marjanac, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, KBC Zagreb** (Dražen Jelašić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Dumić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 4. kolovoza 2005., prihvaćeno 23. ožujka 2006.

Sva provedena ispitivanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb, Zagreb.

## Prikaz bolesnika

*Bolesnica br. 1*

Bolesnica br. 1, T. Š., prvo je od dvoje djece iz obitelji u kojoj nema pretilih. Bila je zdrava do sedme godine života kada je počela zaostajati u rastu i debljati se. U dobi od devet godina odstranjen joj je tumor na leđima, za koji je patohistološki dokazano da se radilo o psamomatoznome melanotičkom švanomu. Zbog smanjenog rasta u dobi od 10,5 godina obrađivana je u vanjskoj ustanovi. Nađene su niske razine hormona rasta u toku hipoglikemije izazvane inzulinom te povišene razine kortizola uz suprimirane razine ACTH u krvi. Nalaz magnetske rezonancije (MR) hipotalamo-hipofizne regije bio je uredan. Nije uzimala kortikosteroidnu terapiju. Menarhe nije nastupila. Nisu uočene promjene u ponašanju, osim što je zadnjih godina povučenija u sebe.

Dolazi u Kliniku u dobi od 11 godina i 3 mjeseca kako bi se razmotrilo uvođenje terapije hormonom rasta. Kod dolaska je bila niskog rasta, pretila, s naznačenom centripetalnom distribucijom masnog tkiva. Tjelesna visina (TV) = 122 cm (–3,76 SD za dob), tjelesna težina (TT) = 30,5 kg (–1,05 SD), indeks tjelesne mase (ITM) bio je 20,2 kg/m$^2$ (75–90 c.), a TT/TV = + 6 kg. Nije imala strije. Uočena je hipertrihoza na leđima, izraženiji »zalisci« na licu. Po okruglastom i tek malo zacrvenjenom licu te na usnama i po bukalnoj sluznici imala je tamno smeđe mrljaste pigmentacije, lentigines (slika 1). Dojke su joj bile II. do III. stupnja po Tanneru, većim dijelom na račun masnog tkiva. Pubična dlakavost bila je II. do III. stupnja po Tanneru. Krvni tlak 110/80 mmHg.

Rezultati ispitivanja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine prikazani su na tablici 1.

Rezultati mjerenja ostalih hormona: dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) = 0,38 μmol/L (ref. 0,88–3,35 μmol/L), androstendion (A) = 5,08 nmol/L (ref. 1,47–3,48 nmol/L), folikulostimulirajući hormon (FSH) = 1,8 IU/L (ref. 1,0–10,8 IU/L), luteinizirajući hormon (LH) = 1,3 IU/L (ref. 0,02–4,7 IU/L), estradiol (E2) = 16 pmol/L (ref. 37–88 pmol/L), prolaktin = 16 μg/L (ref. 3–24 μg/L), faktor rasta sličan inzulinu I (insulin like growth factor-I; IGF-I) = 23 nmol/L (ref. 12–75 nmol/L), tireotropni hormon (TSH) = 0,32 mIU/L (ref. 0,40–6,4 mIU/L), trijodtironin (T3) = 1,9 nmol/L (ref. 1,3–2,5 nmol/L), tiroksin (T4) = 119,7 nmol/L (ref. 70–165 nmol/L) – svi nalazi bili su u granicama normale za dob.

Ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, ovarija i dojki dali su uredne nalaze. Nadbubrežne žlijezde prikazane kompjuteriziranom tomografijom (CT) bile su normalne veličine.

Roditelji i brat detaljno su pregledani i nije bilo anamnestičkih podataka, znakova ili simptoma koji bi upućivali na Carneyev kompleks. U svih članova uže obitelji izmjerene su razine ACTH i kortizola u krvi te slobodnog kortizola u urinu i učinjeni su ultrazvučni pregledi srca, štitnjače i gonada, a u majke i dojki. Svi su nalazi bili uredni.

Zbog sumnje na PPNAB u sklopu Carneyeva kompleksa poprečnim transabdominalnim pristupom odstranjene su obje nadbubrežne žlijezde, koje su makroskopski bile normalne veličine i izgleda. Patohistološki je potvrđeno da se radilo o PPNAB-u.

Neposredno prije, za vrijeme i nakon operacije koja je protekla bez komplikacija djevojčica je parenteralno primala visoke doze glukokortikoida koje su postupno snižavane.

Kao trajnu supstituciju peroralno uzima 2 x 7,5 mg hidrokortizona i 0,025 mg 9-alfa-fluorohidrokortizona na dan.

Godinu dana nakon zahvata izgubila je 4 kg, narasla 7 cm i dobila je menstruaciju. Pigmentacije na koži, usnama i bukalnoj sluznici su bez promjena, a kontrolni klinički te ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, ovarija i dojki bili su uredni. Nakon 2,5 godine praćenja u djevojčice je na leđima uočen tumor na mjestu ranije odstranjenog švanoma koji je također kirurški odstranjen. Patohistološkom analizom dokazano je da se radilo o recidivu švanoma (slika 2).

*Bolesnik br. 2*

Bolesnik br. 2, G. H., prvo je od dvoje djece iz obitelji u kojoj su otac i majčin brat izrazito pretili. Osim češćih opstruktivnih bronhitisa zbog kojih je povremeno u predškolskoj dobi primao inhalacijske kortikosteroide, nije bio teže bolestan. Debljati se počeo nakon devete, a zaostajati u rastu nakon desete godine života. Žalio se na povremene glavobolje, a roditelji su uočili da češće mijenja raspoloženje. Zadnjih godinu dana prije primitka u Kliniku, kamo dolazi zbog pretilosti i zaostatka u rastu, dobio je gotovo 20 kilograma, a narastao tek 1–2 cm.

Kod primitka u dobi od 14 godina bio je izrazito pretio, TT = 73,5 kg (+2,98 SD), TV = 151 cm (–1,43 SD), T/V = + 31 kg, ITM= 32,45 kg/m$^2$ (iznad 95 c.). Nađena je centripetalno distribuirana pretilost, okruglo i zacrvenjeno lice, nekoliko efelida na licu, nakupina masnog tkiva na šiji te strije na unutrašnjim stranama bedara. Genital II. do III. stupnja po Tanneru. RR=140/100 mmHg.

Rezultati ispitivanja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine prikazani su na tablici 1.

Rezultati mjerenja ostalih hormona: DHAS = 2,34 μmol/L (ref. 1,09–2,83 μmol/L), A = 4,3 nmol/L (ref. 1,08–2,26 nmol/L), FSH = 2,3 IU/L (ref. 1,8–3,2 IU/L), LH = 1,0 IU/L (ref. 0,2–4,9 IU/L), testosteron (T) = 1,8 nmol/L (ref. 0,6–5,2 nmol/L), prolaktin = 31,7 μg/L (ref. 3–18 μg/L), IGF-I = 19 nmol/L (ref. 17–93 nmol/l) – osim nešto više razine prolaktina, svi ostali nalazi bili su u granicama normale za dob.

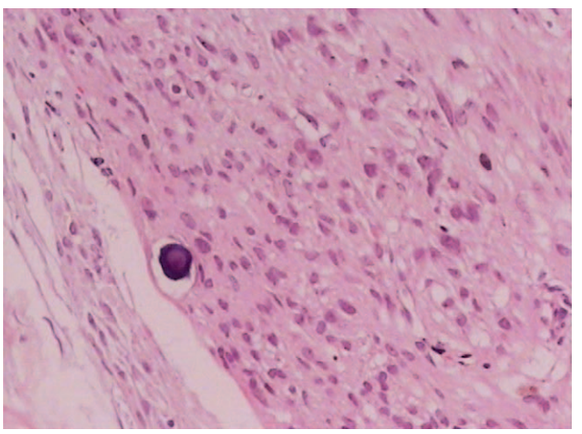
Tablica – Table 1. *Rezultati ispitivanja adrenalne funkcije / Functional investigation of adrenal glands*

| | | Bolesnica br. 1<br>Patient No. 1 | Bolesnik br. 2<br>Patient No. 2 | Bolesnik br. 3<br>Patient No. 3 | Referentni raspon<br>Reference range |
|---|---|---|---|---|---|
| *Periferna krv / Peripheral blood* | | | | | |
| Kortizol (nmol/L) / Cortisol | 8:00 h | 500–700 | 600–750 | 400–450 | 138–690 |
| | 20:00 h | 300–600 | 620–720 | 450–650 | 55–248 |
| ACTH (pmol/L) | 8:00 h | 0,5 | 17–25,5 | 1–1,8 | 2,2–16,5 |
| | 20:00 h | 0,5 | 20–26,5 | 2,2–4,5 | |
| *Urin/Urine* | | | | | |
| Slobodni kortizol (nmol/dU) / Free cortisol | | 600–700 | 1200–2100 | 600–1050 | 14–152 |



Slika 1. *Lentigines na licu bolesnice karakteristične su za Carneyev kompleks. Točkaste pigmentacije tipično su smještene na granici usana te u bukalnoj sluznici.*

Figure 1. *Lentigines on the face of the patient are characteristic of Carney complex. Spotty pigmentations are typically placed on the vermilion border of the lips and bucal mucosa.*



Slika 2. *Psamomatozni melanotički švanom. Tumor je građen od gusto zbijenih, poligonalnih i vretenastih stanica od kojih su brojne s obilnim, pigmentiranim melaninom. Unutar tumorskog tkiva nalaze se i pojedina psamomska tjelešca. Nakupine tumorskih stanica obavijene su debelim vezivom.*

Figure 2. *Psammomatous melanotic schwannoma. Well circumscribed, encapsulated lesions characterized by polygonal and vesicular cells with grooved nuclei. These cells contain abundant melanin pigment. A number of psammoma bodies are present.*

MR hipotalamo-hipofizne regije pokazao je adenom hipofize promjera oko 8 mm.

S obzirom na kliničku sliku i rezultate učinjenih pretraga pretpostavljeno je da je uzrok Cushingova sindroma adenom hipofize koji je odstranjen transsfenoidnim putem. Prije, za vrijeme i nakon operacije koja je protekla bez teškoća dječak je parenteralno primao više doze glukokortikoida koje su postupno snižene.

Patohistološki nalaz odstranjenog tumora pokazao je međutim da se radilo o prolaktinomu.

Kontrolnim ispitivanjima tri mjeseca nakon operacije (nakon što dva mjeseca nije primao glukokortikoide) nađene su i dalje povišene razine kortizola u krvi (550–770 nmol/L) i slobodnog kortizola u urinu (1300–1900 nmol/dU) uz nesuprimirani ACTH (15,5–24 pmol/L). U međuvremenu je i



Slika 3. *Leđa bolesnika s Cushingovim sindromom (bolesnik 3). Uočljiva je hipertrihoza i nakupina masnog tkiva na šiji.*

Figure 3. *Back side of the patient with Cushing's syndrome (patient 3). Note hypertrichosis and »buffalo hump«.*

dalje dobivao na tjelesnoj težini i nije rastao. Zbog hipertenzije je primao atenolol 50 mg/dan, furosemid 20 mg svaki drugi dan i spironolakton 25 mg svaki drugi dan.

Na MSCT-u nadbubrežnih žlijezda prikazane su obje nadbubrežne žlijezde normalne veličine i oblika. Zbog sumnje na Carneyev kompleks učinjeni su ultrazvučni pregledi testisa, štitnjače i srca koji su bili urednih nalaza.

Oba roditelja, sestra bolesnika i majčin brat detaljno su pregledani i nije bilo anamnestičkih podataka, simptoma ili znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks, osim što su otac i majčin brat izrazito pretili. Svima su izmjerene koncentracije kortizola, ACTH i prolaktina u krvi te količina slobodnog kortizola u urinu i učinjeni su ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, gonada te dojki u ženskih članova obitelji. Rezultati svih ispitivanja bili su u granicama normale.

Zbog sumnje da je ipak PPNAB uzrok Cushingova sindroma u dječaka je poprečnim transabdominalnim pristupom učinjena bilateralna adrenalektomija. Kako su zbog obilja masnog tkiva teško locirane nadbubrežne žlijezde, zahvat je bio izuzetno zahtjevan i dug (trajao je 7 sati). Makroskopski su nadbubrežne žlijezde bile normalne veličine i oblika. Prije, za vrijeme i nakon operacije bolesnik je parenteralno primao visoke doze glukokortikoida koje su nakon zahvata postupno snižavane.

Patohistološkim pregledom nadbubrežnih žlijezda potvrđeno je da se radilo o PPNAB-u.

Kao trajnu supstitucijsku terapiju dječak peroralno uzima 2 x 10 mg hidrokortizona i 0,075 mg 9-alfa-fluorohidrokortizona na dan. Četiri mjeseca nakon zahvata izgubio je 3 kilograma i narastao je 1,5 cm. Tlak mu se normalizirao i nije više primao antihipertenzivnu terapiju, rijetko se žalio na glavobolje i nije više imao promjena raspoloženja.

*Bolesnik br. 3*

Bolesnik br. 3, I. K. Radi se o jedinom djetetu zdravih roditelja. U obitelji nema pretilih. Dječak se počeo debljati i zaostajati u rastu od dvanaeste godine života. U zadnje dvije godine prije primitka u Kliniku kamo dolazi zbog debljine i zaostatka u rastu, dobio je 9 kilograma i narastao samo 1–2 cm. Nisu uočene promjene u ponašanju. Nije uzimao glukokortikoidnu terapiju.

Kod dolaska je bio u dobi od 14 godina i 3 mjeseca, smanjenog rasta, TV = 148,3 cm (–1,97 SD ), pretio, s centripetalnom distribucijom masnoga tkiva, TT = 48 kg (–0,22 SD), T/V = +8 kg, ITM= 21,91 kg/m$^2$ (75–90 c.). Lice mu je bilo okruglo, crvenije, uz izraženije »zaliske« i dlakavost po leđima i ekstremitetima. Uočena je nakupina masnog tkiva na šiji (slika 3). Koža mu je bila tamnije pigmentirana, a na vratu je bila vidljiva *acanthosis nigricans*. Nije imao strija. Za nekoliko mrljastih pigmentacija po licu ne može se sa sigurnošću reći da se radi o *lentigines*. Genital mu je bio II. stupnja po Tanneru. Krvni tlak 140/80 mmHg.

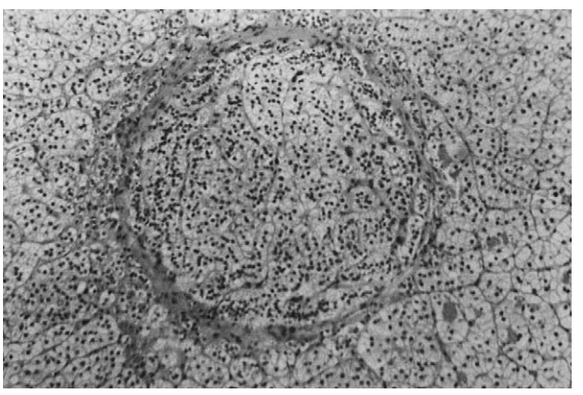
Nalazi ispitivanja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine prikazani su na tablici 1.

Rezultati mjerenja ostalih hormona: DHAS = 5 μmol/L (ref. 1,09–2,83 μmol/L), A = 5 nmol/L (ref. 1,08–2,26 nmol/L), FSH = 2 IU/L (ref. 1,8–3,2 IU/L), LH = 2 IU/L (ref. 0,2 – 4,9 IU/L), T = 0,8 nmol/L (ref. 0,6–5,2 nmol/L), prolaktin = 14 μg/L (ref. 3–18 μg/L), IGF-I = 32 nmol/L (ref. 17–93 nmol/L) – nalazi svih učinjenih pretraga bili su u granicama normale za dob.

MR hipotalamo-hipofizne regije, CT nadbubrežnih žlijezda i ultrazvučni pregledi srca, testisa i štitnjače dali su uredne nalaze.

Oba roditelja detaljno su pregledana i nije bilo anamnestičkih podataka, simptoma ili znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks. Koncentracije ACTH, kortizola u krvi i slobodnog kortizola u urinu, kao i ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, gonada u oba roditelja te dojki u majke bili su u granicama normale.

Zbog sumnje da je PPNAB uzrok Cushingovu sindromu laparoskopski su odstranjene obje nadbubrežne žlijezde.



Slika 4. *Histološki nalaz nadbubrežne žlijezde u bolesnika broj 3. U kori nadbubrežne žlijezde nalazi se nekoliko mikroskopskih čvorića građenih od velikih stanica s obilnom vakuoliziranom svijetlom citoplazmom ispunjenom lipidima poput zone fascikulate. Čvorići su obavijeni tankim vezivom. Tkivo između čvorića je mjestimice atrofično.*

Figure 4. *Histological finding of the adrenal gland of the patient 3. In the adrenal cortex there are few nodules composed of large cells with abundant vacuolated, clear cytoplasm with lipid accumulation resembling those of zona fasciculata. The nodules are surrounded by thin layer of the connective tissue. The extranodular adrenal cortex is partially atrophic.*

Zahvat je protekao bez teškoća, a obje su nadbubrežne žlijezde makroskopski bile normalne veličine i oblika. Prije, za vrijeme i nakon zahvata parenteralno je primao visoke doze glukokortikoida, koje su postupno snižavane. Patohistološkim pregledom nadbubrežnih žlijezda potvrđeno je da se radilo o PPNAB-u (slika 4).

Na trajnoj je peroralnoj supstitucijskoj terapiji s 2 x 7,5 mg hidrokortizona i 0,05 mg 9-alfa-fluorohidrokortizona na dan. Pet mjeseci nakon operacije izgubio je 3 kg i narastao je 3 cm, a krvni tlak mu se normalizirao.

## Rasprava

»Adrenalni« Cushingov sindrom uzrokovan je pojačanim lučenjem kortizola iz jedne ili obih nadbubrežnih žlijezda neovisno o lučenju ACTH. Ako se radi o unilateralnom tumoru, dijagnozu je puno lakše postaviti nego kada je u pitanju bilateralna adrenalna disfunkcija.[8]

Mogući uzroci »adrenalnog« Cushingova sindroma su: l) pojačano stvaranje cAMP-a u adrenalnim nodulima zbog somatske aktivirajuće mutacije gena za Gsα-podjedinicu kao što je to slučaj u McCune-Albrightovu sindromu;[8] 2) neprimjerena ekspresija receptora posredovanih G-proteinima, što uzrokuje makronodularnu adrenalnu hiperplaziju koja je karakterizirana povećanjem nadbubrežnih žlijezda[8] ili 3) PPNAB u kojoj u nadbubrežnim žlijezdama koje su normalne veličine nalazimo brojne tipične tamno pigmentirane mikronodule.[8,10]

PPNAB se rjeđe javlja izolirano i češće je dio širokoga kliničkog spektra autosomno-dominantnog Carneyeva kompleksa.[5,10] U ovih se bolesnika osim PPNAB-a mogu naći i drugi endokrini tumori, i to najčešće adenom hipofize koji luči hormon rasta i/ili prolaktin, tiroidni adenom i karcinom, ciste ovarija, tumori Sertolijevih stanica (»large–cell calcifying Sertoli cell tumor« – LCCSCT) te miksomi srca, švanomi (posebice melanotički), mrljaste pigmentacije (lentigines) i plavi nevusi na koži i sluznicama.[4,7,10–13]

Dijagnostički kriteriji za Carneyev kompleks prema Stratakisu i sur.[4] prikazani su na tablicama 2. i 3.

U 40–50% bolesnika[4,8] dokazano je da je uzrok PPNAB-a inaktivirajuća mutacija PRKAR1A-gena smještenog na dugom kraku 17. kromosoma (17q22-24) i to, kako u izoliranim slučajevima, tako i u onih u kojih se bolest nađe u sklopu Carneyeva kompleksa.[4,6–8] Radi se ponajprije o mutacijama zametnih stanica, iako je u pojedinim slučajevima dokazana i somatska mutacija PRKAR1A gena.[8] PRKAR1A gen kodira alfa 1 podjedinicu protein kinaze A koja je glavni posrednik signalnog puta koji dovodi do aktivacije cAMP te ima važnu ulogu u različitim staničnim funkcijama kao što su replikacija DNA, dioba stanica i stanični metabolizam. Endokrini tumori koji se javljaju u sklopu Carneyeva kompleksa posljedica su gubitka heterozigotnosti i smanjene ekspresije PRKAR1A pa se u ovom slučaju spomenuti gen ponaša kao tumor supresorski gen.[1,7,8,11,14] Naime, sve mutacije PRKAR1A-gena dokazane kao uzrok PPNAB su inaktivirajuće, tj. rezultiraju smanjenjem odnosno gubitkom ekspresije alfa 1 regulatorne podjedinice protein kinaze A što dovodi do pojačane ukupne protein kinazne aktivnosti te može imati ulogu u tumorogenezi u endokrinim stanicama.[14–16] Drugi gen koji bi mogao imati ulogu u molekularnoj patogenezi Carneyeva kompleksa smješten je na kratkom kraku 2. kromosoma (2p16), no za sada nije identificiran.[3,17]

Najčešće nije jednostavno dokazati da je Cushingov sindrom uzrokovan PPNAB-om, i to zbog toga jer se hipersek-

Tablica – Table 2. *Dijagnostički kriteriji za Carneyev kompleks*[4] / *Diagnostic criteria for Carney complex*[4]

*DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA CARNEYEV KOMPLEKS:*
*/ DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CARNEY COMPLEX:*

1. Mrljaste kožne pigmentacije (lentigines) s tipičnom distribucijom (usne, konjunktiva, unutarnji i vanjski dio vječe, sluznica vagine i penisa) / Spotty skin pigmentation with a typical distribution (lips, conjunctiva and inner or outer canthi, vaginal and penile mucosa)
2. Miksomi (na koži i sluznicama) – histološki potvrđeni / Myxoma (cutaneous and mucosal) with histologic confirmation
3. Miksom srca – histološki potvrđen / Cardiac myxoma with histologic confirmation
4. Miksomatoza dojke ili nalaz MR koji upućuje na dijagnozu. Miksomatoza dojke mora biti histološki potvrđena. / Breast myxomatosis or fat-suppressed magnetic resonance imaging findings suggestive of this diagnosis. Histologic confirmation is required.
5. Primarna pigmentna nodularna adrenokortikalna bolest (PPNAB) ili paradoksalno pozitivan odgovor izlučivanja glukokortikoida u urinu nakon davanja deksametazona u Liddlovu testu. / PPNAD or paradoxical positive response of urinary glucocorticosteroids to dexamethasone administration during Liddle's test.
6. Akromegalija zbog adenoma koji luči hormon rasta / Acromegaly due to GH-producing adenoma
7. Tumor Sertolijevih stanica – »large-cell calcifying Sertoli cell tumor« (LCCSCT) ili karakteristične kalcifikacije vidljive ultrazvučnim pregledom testisa / LCCSCT or characteristic calcification on testicular ultrasonography
8. Karcinom štitnjače ili multipli hipoehogeni čvorovi vidljivi ultrazvučnim pregledom štitnjače u mladih bolesnika / Thyroid carcinoma or multiple, hypoechoic nodules on thyroid ultrasonography in a young patient
9. Psamomatozni melanocitni švanom / Psammomatous melanotic schwannoma
10. Plavi nevusi, epiteloidni plavi nevusi (višestruki) – histološki potvrđeni / Blue nevus, epitheloid blue nevus (multiple) – with histologic confirmation
11. Duktalni adenom dojke (višestruki) / Breast ductal adenoma (multiple)
12. Osteohondromiksom / Osteochondromyxoma

Dodatni kriteriji / Supplemental criteria:

1. Zahvaćenost rođaka u prvom koljenu / Affected first degree relative
2. Inaktivirajuća mutacija PRKAR1A gena / Inactivating mutation of the PRKAR1A gene

*ZA DIJAGNOZU CARNEYEVA SINDROMA PACIJENT MORA IMATI:*
*/ TO MAKE THE DIAGNOSIS OF CARNEY COMPLEX A PATIENT MUST EITHER:*

1. Dvije od nabrojenih manifestacija bolesti / Exhibit two of the manifestations of the disease listed
2. Jednu od manifestacija i jedan od dodatnih kriterija / Exhibit one of these manifestations and meet one of the supplemental criteria

Tablica 3. *Nalazi koji upućuju ili su vjerojatno povezani s Carneyevim kompleksom, ali nisu dijagnostički značajni za bolest*[4]
Table 3. *Findings suggestive or possibly associated with Carney complex, but not diagnostic for the disease*[4]

*NALAZI KOJI UPUĆUJU ILI SU VJEROJATNO POVEZANI S CARNEYEVIM KOMPLEKSOM, ALI NISU DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJNI ZA BOLEST:*
*/ FINDINGS SUGGESTIVE OR POSSIBLY ASSOCIATED WITH CARNEY COMPLEX, BUT NOT DIAGNOSTIC FOR THE DISEASE:*

1. Intenzivna pjegavost (bez tamno pigmentiranih mrlja ili tipične raspodjele) / Intense freckling (without darkly pigmented spots or typical distribution)
2. Plavi nevusi (višestruki) / Blue nevus (if multiple)
3. »Cafe-au-lait« pjege ili druge prirođene kožne promjene / Cafe-au-lait spots or other »birthmarks«
4. Povišena razina IGF-1, abnormalan OGTT ili paradoksalni odgovor hormona rasta u TRH-testu u odsutnosti kliničke akromegalije / Elevated IGF-I levels, abnormal oGTT, or paradoxical GH response to TRH testing in the absence of clinical acromegaly
5. Kardiomiopatija / Cardiomyopathy
6. Sinus pilonidalis / Pilonidal sinus
7. Cushingov sindrom, akromegalija ili iznenadna smrt u široj obitelji / History of Cushing's syndrome, acromegaly or sudden death in extended family
8. Višestruke kožne izrasline i druge kožne promjene, lipomi / Multiple skin tags and other skin lesions, lipomas
9. Polipi kolona (obično povezani s akromegalijom) / Colonic polyps (usually in association with acromegaly)
10. Hiperprolaktinemija (obično blaga i gotovo uvijek povezana s kliničkom ili supkliničkom akromegalijom) / Hyperprolactinemia (usually mild and almost always in association with clinical or subclinical acromegaly)
11. Solitarni benigni čvor štitnjače u mladih bolesnika, a u starijih multipli čvorovi štitnjače (otkriveni ultrazvučnim pregledom) / Single, benign thyroid nodule in a young patient; multiple thyroid nodules in older patient (detected by ultrasonography)
12. Pozitivna obiteljska anamneza za karcinom štitnjače, kolona, pankreasa i ovarija te drugi multipli benigni ili maligni tumori / Family history of carcinoma, in particular of the thyroid, colon, pancreas and the ovary; other multiple benign or malignant tumors

recija kortizola može javljati periodički pa ACTH i ne mora biti suprimiran, a klinička se slika obično razvija polako i/ili u ciklusima.[5,7,8,10]

Tako se u bolesnice br. 1 nije pomislilo na PPNAB u sklopu Carneyeva kompleksa sve dok nije došla k nama, premda joj je ranije odstranjen švanom za koji je karakteristično da se javlja upravo u bolesnika s ovim sindromom. Što se tiče javljanja ovog rijetkog tumora u nasljednim bolestima on se viđa još samo u bolesnika s neurofibromatozom i izoliranom familijarnom švanomatozom.[4] Za švanome u sklopu Carneyeva sindroma karakteristično je da su tamno pigmentirani, kalcificirani i multicentrični,[4] što je bio slučaj i u naše bolesnice. Uz to, ona je imala i tipične pigmentacije po koži i sluznicama i, jedina od tri bolesnika, suprimirani ACTH.

Što se tiče bolesnika br. 2 nakon što je na MR prikazan adenom hipofize, smatrali smo da je u njega Cushingova bolest uzrovana hipersekrecijom ACTH. Tomu u prilog govorili su rezultati opetovanih mjerenja razine ACTH koja nije bila suprimirana, dapače bila je blago povišena, posebno uvečer, dok razina prolaktina nije bila jako povišena. Nakon što je patohistološki nalaz pokazao da se radilo o prolaktinomu, posumnjali smo na Carneyev kompleks. Premda u bolesnika i članova uže obitelji nije bilo drugih znakova koji bi ovu sumnju potvrdili, odlučili smo se za bilateralnu adrenalektomiju što se pokazalo opravdanim jer je patohistološki nalaz potvrdio da se radilo PPNAB-u.[13]

Za nesuprimirane (u našeg bolesnika čak i više) razine ACTH izmjerene u nekih te paradoksalni porast glukokortikoida u Liddlovu deksametazonskom testu supresije u većine bolesnika s PPNAB-om za sada nema objašnjenja.[10]

Bolesnik br. 3 osim hiperkortizolizma i nižih, ali ne i suprimiranih razina ACTH nije imao jasnih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks s obzirom na to da nismo sigurni da li ima lentigines po licu.

Potrebno je istaknuti da donošenje odluke o tome da se učini bilateralna adrenalektomija nije bilo jednostavno, posebno u bolesnika br. 2 i 3 i tek je patohistološki nalaz riješio naše dvojbe o tome je li Cushingov sindrom u sva tri bolesnika zaista uzrokovan PPNAB-om.

S obzirom na to da smo u zadnjih sedam godina otkrili čak petero bolesnika s PPNAB-om, od toga najmanje u troje u sklopu Carneyeva kompleksa, bolest očito i nije tako rijetka. Kako su svi do sada u nas otkriveni bolesnici s Carneyevim sindromom dijagnosticirani na temelju kliničke slike Cushingova sindroma zbog PPNAB-a, treba vjerovati da i ne tako malen broj bolesnika ostaje neotkriven. Tomu u prilog govori i činjenica da se, prema Stratakisu,[4] u sklopu Carneyeva kompleksa najčešće nađu tamne pigmentacije kože (77%), miksomi srca (53%), a PPNAB se nađe tek u 26% bolesnika (s tim da je na obdukciji PPNAB nađen u praktički svih bolesnika s Carneyevim kompleksom). Valja očekivati da će se u budućnosti nakon što se i u nas više čuje ovoj bolesti otkriti još bolesnika, posebno među dermatološkim i kardiološkim bolesnicima.

U adolescenata i odraslih bolesnika s Carneyevim kompleksom i PPNAB-om (kao što je to slučaj u naših bolesnika) preporučuje se jedanput na godinu izmjeriti razine IGF-I i prolaktina u serumu. U muških osoba treba inicijalno učiniti ultrazvučni pregled testisa, u ženskih osoba ultrazvučni pregled ovarija i pregled dojki, a u oba spola i ultrazvučni pregled štitnjače. U ovisnosti o dobivenim rezultatima ove se pretrage mogu u određenim vremenskim razmacima i ponavljati.[4] Ako se nađu povišene razine IGF-I i prolaktina treba učiniti i MR hipofize.

U dojenčadi i male djece posebnu pažnju treba obratiti na mogućnost razvoja miksoma srca, dok se većina drugih endokrinih i neendokrinih tumora klinički uglavnom očituje nakon desete godine života (premda se mogu otkriti i ranije).[4,13]

Zanimljivo je da, unatoč detaljnim kliničkim i laboratorijskim ispitivanjima, ni u jednog od članova obitelji naših pacijenata s Carneyevim kompleksom nije bilo podataka i/ili znakova koji bi upućivali na ovaj sindrom. U procjeni bi li neke od njih ipak trebalo i dalje pratiti pomoći će nam rezultati testiranja na PRKAR1A-mutacije koje ćemo u budućnosti učiniti. Princip je da se prvo testiraju bolesnici, a nakon toga članovi obitelji, i to samo onih bolesnika u kojih se dokažu mutacije PRKAR1A-gena. Članove obitelji u kojih se nađu mutacije toga gena potrebno je trajno pratiti, bez obzira na to što možda trenutačno nemaju nikakvih kliničkih i/ili laboratorijskih znakova bolesti, dok u onih u kojih se mutacija ne dokaže daljnje praćenje nije potrebno. Ako se u bolesnika ne nađu mutacije spomenutoga gena, a ima kliničke i laboratorijske znakove PPNAB-a i/ili Carneyeva kompleksa, moguće je da je bolest uzrokovana nekom za sada nepoznatom mutacijom PRKAR1A-gena ili mutacijama drugih gena pa i u tom slučaju dolazi u obzir daljnje praćenje članova njihove obitelji bez obzira na to što u tom času nemaju znakova bolesti.

Kada se otkriju i druge za sada nepoznate mutacije odgovorne za bolest, DNA-testiranje će postati još važnije u dijagnostici Carneyeva kompleksa u osoba u kojih postoji sumnja na bolest te u donošenju odluke o praćenju članova njihovih obitelji.[4,11] Kako je ipak teško očekivati da će se DNA-testiranjem moći otkriti baš svi bolesnici, očito je da će klinička i biokemijska dijagnostika i dalje biti od velikog značenja.

## LITERATURA


1. *Stratakis CA, Kirschner LS*. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. Horm Metab Res 1998;30:456–63.
2. *Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA*. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(8):3931–7.
3. *Carney JA, Hruska LC, Beauchamp GD, Gordon H*. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc 1986;61:165–72.
4. *Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA*. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(9):4041–6.
5. *Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L i sur*. Clinical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3173–82.
6. *Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA*. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. Hum Mol Genet 2000;9: 3037–46.
7. *Stratakis CA*. Genetics of Peutz-Jeghers syndrome, Carney complex and other familial lentiginoses. Horm Res 2000;54:334–43.
8. *Groussin L, Jullian E, Perlemoine K i sur*. Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4324–9.
9. *Dumić M, Ille J, Batinica S i sur*. Primarna adrenokortikalna mikronodularna displazija. Liječ Vjesn 1999:121:22–6.
10. *Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS i sur*. Paradoxal response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Ann Intern Med 1999; 131:585–91.
11. *Malchoff CD*. Editorial: Carney complex – clarity and complexity. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):4010–2.
12. *Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA*. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the »Complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas« (Carney complex). J Clin Endocrinol Metab 2000;85(10):3860–5.
13. *Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA*. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with Carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(4):1274–8.
14. *Bossis I, Stratakis CA*. Minireview: PRKAR1A: Normal and abnormal functions. Endocrinology 2004; 145(12):5452–8
15. *Sandrini F, Stratakis CA*. Clinical and molecular genetics of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(5):637–41
16. *Griffin KJ, Lawrence SK, Matayakhina L i sur*. Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. Cancer Res 2004; 64:8811–5.
17. *Matayakhina L, Pack S, Kirschner LS i sur*. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumors. J Med Genet 2003; 40:268–77.

# RADIOLOŠKI PRIKAZ PRIMARNOG LIMFOMA KOSTI – RETROSPEKTIVNA STUDIJA

## RADIOLOGIC IMAGING OF PRIMARY BONE LYMPHOMA – A RETROSPECTIVE STUDY

KRISTINA POTOČKI, MAJA PRUTKI, MARKO KRALIK, IVO RADMAN, RANKO SMILJANIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN*

**Deskriptori:** Limfom – radiografija, patologija; Koštani tumori – radiografija, patologija

**Sažetak.** U radu smo retrospektivno analizirali radiološki prikaz primarnog limfoma kosti u 13 bolesnika (šest muškaraca i sedam žena; srednja dob 30.6 godina) u razdoblju od 1994. do 2006. godine. Analizirani su radioloških prikazi konvencionalnom radiografijom, kompjutoriziranom tomografijom (CT), magnetskom rezonancijom (MR) i scintigrafijom. Litično-sklerotični uzorak primarnog limfoma kosti bio je zabilježen u 26 od 36 lezija na konvencionalnoj radiografiji i u 27 od 33 lezije na CT-u. Na MR-u lezije su bile homogene i hipointenzivne na T1, a heterogene i hipointenzivne, izointenzivne ili hiperintenzivne u odnosu na masno tkivo na T2-mjerenim prikazima. Scintigrafija kosti pokazala je žarišta povećanog nakupljanja u šest od osam bolesnika. Najveći broj lezija nalazio se u kostima zdjelice. Patohistološkom analizom ustanovljeno je 11 ne-Hodgkinovih limfoma i dvije Hodgkinove bolesti. Primarni limfom kosti prikazuje se radiološki kao litično-sklerotična lezija, koja može zahvatiti meka tkiva i uzrokovati promjene u koštanoj srži povezane s relativno oskudnom koštanom destrukcijom.

**Descriptors:** Lymphoma – radiography, pathology; Bone neoplasms – radiography, pathology

**Summary.** The purpose of our study was to retrospectively review imaging appearances of primary bone lymphoma in 13 patients (six males, seven females; mean age 30.6 years) from 1994 to 2006 on plain radiography, computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) and scintigraphy. Lytic-sclerotic pattern was noticed in 26 of 36 bone lesions on plain radiography and in 27 of 33 lesions on CT scanning. On MR, lesions were homogeneous and hypointense on T1 weighted images, and inhomogeneous and hypointense, isointense or hyperintense with respect to fat on T2 weighted images. Increased uptake on bone scintigraphy was noticed in six out of eight patients. The most common location of primary bone lymphoma was the pelvis. Pathologic type was non-Hodgkin's lymphoma in 11 patients and Hodgkin's disease in two patients. Primary bone lymphoma presents as mixed lytic-sclerotic lesions that might cause the soft-tissue mass and bone marrow changes associated with little cortical destruction.

Liječ Vjesn 2006;128:274–278

Primarni limfom kosti rijedak je tumor koji čini manje od 5% svih malignih tumora kosti i 7% ekstranodalnih limfoma.[1] Većina su ne-Hodgkinovi limfomi, iako je u nekoliko istraživanja opisana i primarna Hodgkinova bolest kosti.[2,3] Primarni ne-Hodgkinov limfom kosti je maligni hematološki tumor koji inicijalno nastaje u medularnom kanalu jedne kosti bez zahvaćanja limfnih čvorova ili visceralnih organa.[3]

Na radiološkim prikazima uzorak koštane destrukcije primarnog limfoma kosti je različit; uglavnom se radi o osteolizi, iako se mogu javiti sklerotične lezije, kao i miješane osteolitično-osteosklerotične lezije.[4,5]

Ostrowski i suradnici podijelili su primarni limfom kosti u četiri grupe. U grupi 1 nalazi se primarni solitarni limfom kosti, grupu 2 čini primarni multifokalni limfom kosti, grupu 3 čine bolesnici u kojih su se razvile udaljene metastaze unutar 6 mjeseci, a u grupi 4 su bolesnici koji su u trenutku postavljanja dijagnoze imali zahvaćene udaljene limfne čvorove. Najbolju prognozu imaju bolesnici iz prve grupe (petogodišnje preživljenje je 58%). Petogodišnje preživljenje bolesnika grupe 2 jest 42%, a za bolesnike iz treće i četvrte grupe iznosi 22%.[6] Histološki nalaz primarnog limfoma kosti jednak je u sve četiri grupe. Klinička se slika u prve dvije grupe ne razlikuje. Najčešći simptom je bol.[7–9] Primarni limfom kosti je osjetljiv na kombiniranu terapiju citotoksičnim lijekovima i zračenjem.[10]

S obzirom na rijetku pojavnost primarnog limfoma kosti i dobru prognozu koja ovisi o pravodobnoj dijagnozi, detaljno smo prikazali njegove radiološke karakteristike na konvencionalnoj radiografiji, kompjutoriziranoj tomografiji (CT), magnetskoj rezonanciji (MR) i scintigrafiji. Usporedili smo sijelo lezija, uzorak koštane destrukcije te broj lezija i ovisnost o spolu, dobi i primijenjenoj radiološkoj metodi.

### Bolesnici i metode

U istraživanje je bilo uključeno 13 bolesnika s dijagnosticiranim primarnim limfomom kosti u Kliničkome bolničkom centru Zagreb od 1994. do 2006. godine. Radiološka dijagnoza primarnog limfoma kosti bila je potvrđena biopsijom kosti i patohistološkom analizom. Limfni čvorovi nisu bili zahvaćeni tumorskim procesom najmanje 6 mjeseci nakon postavljanja patohistološke dijagnoze, što je bilo ustanovljeno konvencionalnom radiografijom torakalnih organa (n=13) i CT-om prsnog koša, trbuha i zdjelice (n=4) ili CT-om trbuha i zdjelice (n=9). Karakteristike bolesnika kojima se opisuju dob, spol i mjesto biopsije prikazane su na tablici 1.

* **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Zagreb** (prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.; Marko Kralik, dr. med.; Ranko Smiljanić, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.); **Katedra za radiologiju i opću kliničku onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb** (Maja Prutki, dr. med.); **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb** (prim. Ivo Radman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Potočki, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 17. svibnja 2005., prihvaćeno 8. lipnja 2006.

Tablica 1. *Demografske karakteristike bolesnika s primarnim koštanim limfomom i mjesto biopsije*

Table 1. *Demographic characteristics of patients with primary bone lymphoma and biopsy location*

| Bolesnik Patient | Dob pri dijagnozi Age at diagnosis | Spol Sex | Mjesto biopsije Biopsy location |
|---|---|---|---|
| 1 | 20 | Ž | Zdjelica/Pelvis |
| 2 | 46 | Ž | Podlaktica/Forearm |
| 3 | 23 | Ž | Zdjelica/Pelvis |
| 4 | 31 | Ž | Zdjelica/Pelvis |
| 5 | 38 | M | Prsna kost/Sternum |
| 6 | 62 | Ž | Potkoljenica/Lower leg |
| 7 | 53 | M | Kralješak/Vertebra |
| 8 | 10 | M | Zdjelica/Pelvis |
| 9 | 22 | Ž | Zdjelica/Pelvis |
| 10 | 31 | Ž | Prsna kost/Sternum |
| 11 | 15 | M | Zdjelica/Pelvis |
| 12 | 10 | M | Potkoljenica/Lower leg |
| 13 | 37 | M | Zdjelica/Pelvis |

Analizirano je sijelo tumorske lezije, uzorak koštane destrukcije, zahvaćenost susjednih zglobnih tijela, prijelom patološki promijenjene kosti, periostalna reakcija i širenje tumora u meka tkiva. Preterapijska radiološka obrada uključila je konvencionalnu radiografiju koštanog sustava (n=13), CT (n=11), MR (n=4) i scintigrafiju kosti tehnecijem (n=6) ili galijem (n=2). CT (LightSpeed Ultra, General Electrics, SAD) trbuha i zdjelice učinjen je u 11 bolesnika, torakalnih organa u četiri bolesnika i ekstremiteta u šest bolesnika. Snimanje MR-om (Magnetom, Symphony 1,5T, Siemens, Njemačka) uključilo je kralježnicu (n=3), zdjelicu (n=1), gornje ekstremitete (n=1) i donje ekstremitete (n=2).

Prvi simptom i tijek bolesti bili su analizirani u svakog bolesnika. Klinički smo pratili bolesnike najviše 12 godina, prosječno 7.08±4.5 (srednja vrijednost±SD), medijan 9, raspon 2–12.

*Statistička analiza*

Zbog relativno malog uzorka i nepoznate distribucije varijabli, u analizi smo se koristili neparametrijskim statističkim metodama. Korelaciju smo analizirali određivanjem Spearmanova koeficijenta korelacije. Razliku između neovisnih varijabli ocijenili smo koristeći se Mann-Whitneyevim U-testom, dok smo za ovisne varijable rabili Wilcoxonov test sume rangova s predznacima.

## Rezultati

Ukupno je bilo 13 bolesnika, šest muškaraca i sedam žena. Srednja dob bolesnika bila je 30,6±16,2 godine (srednja vrijednost±SD), medijan 31 godina, raspon 10–62 godine, modovi 10 i 31 godina. Broj lezija nije se razlikovao po spolu na konvencionalnim radiografskim prikazima (16 lezija kod muškaraca, 20 lezija kod žena; p=0,821), na CT-u (18 lezija kod muškaraca, 15 lezija kod žena; p=0,925) niti na scintigrafiji kosti tehnecijem (10 lezija kod muškaraca, 8 lezija kod žena; p=0,827).

Primijenjene radiološke metode, broj uočenih lezija i ishod bolesti prikazani su na tablici 2.

Tijekom radiološke obrade u 13 bolesnika konvencionalnom radiografijom uočeno je 36 lezija, prosječno 2,77±1,59 (srednja vrijednost±SD), medijan 2, raspon 1–6, mod 2. Petnaest tumorskih procesa bilo je lokalizirano u zdjelici, pet u metafizi i epifizi gornjih ekstremiteta, devet u kostima donjih ekstremiteta, pet u kralježnici te dva u prsnoj kosti. Lezije su imale različit uzorak koštane destrukcije: miješanih litično-sklerotičnih lezija bilo je 26 (prosječno 2±1,92 (srednja vrijednost±SD), medijan 2, raspon 0–6, modovi 0 i 2), litičnih lezija s permeativnim ili poput moljca izjedenim uzorkom koštane destrukcije bilo je 6 (prosječno 0,46±0,88 (srednja vrijednost±SD), medijan 0, raspon 0–2, mod 0), a sklerotičnih 4 (prosječno 0,31±0,63 (srednja vrijednost± SD), medijan 0, raspon 0–2, mod 0) (slika 1.).

Tablica 2. *Broj koštanih lezija na konvencionalnoj radiografiji, scintigrafiji, kompjutoriziranoj tomografiji i magnetskoj rezonanciji te ishod kliničkog praćenja*

Table 2. *Number of bone lesions found on conventional radiography, bone scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging and outcome of the disease*

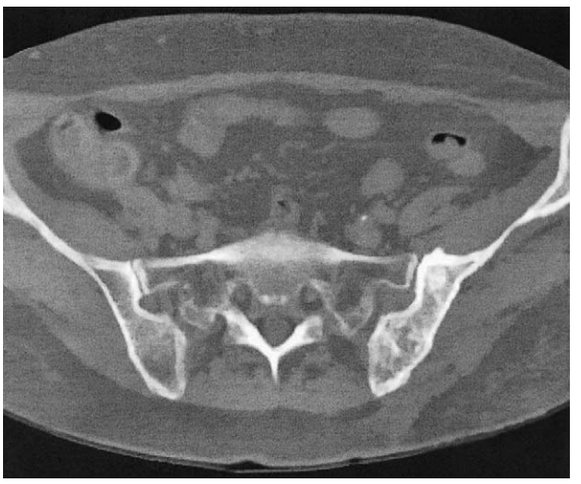
| Bolesnik Patient | Broj lezija/Number of lesions | | | | | Klinično praćenje Clinical follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Scint | | | | |
| | RDG | Tc | Ga | CT | MR | |
| 1 | 2 | n.u.* | 0 | 2 | n.u.* | Remisija |
| 2 | 2 | 1 | n.u.* | n.u.* | n.u.* | Remisija |
| 3 | 3 | 4 | n.u.* | 3 | n.u.* | Remisija |
| 4 | 5 | 3 | n.u.* | 5 | 5 | Remisija |
| 5 | 1 | 0 | n.u.* | 1 | n.u.* | Remisija |
| 6 | 2 | n.u.* | n.u.* | n.u.* | n.u.* | Remisija |
| 7 | 2 | 8 | n.u.* | 2 | n.u.* | Preminuo /Exitus |
| 8 | 3 | n.u.* | 0 | 5 | n.u.* | Remisija |
| 9 | 5 | n.u.* | n.u.* | 4 | 5 | Remisija |
| 10 | 1 | n.u.* | n.u.* | 1 | n.u.* | Remisija |
| 11 | 2 | 2 | n.u.* | 2 | 2 | Remisija |
| 12 | 6 | n.u.* | n.u.* | 6 | 6 | Preminuo |
| 13 | 2 | n.u.* | n.u.* | 2 | n.u.* | Remisija |

* n.u. – nije učinjena pretraga/not done; RDG/RTG – radiografija/plain radiography; Scint – scintigrafija kosti/bone scintigraphy; Tc – tehnecij/technetium; Ga – galij/gallium; CT – kompjutorizirana tomografija/computed tomography; MR – magnetska rezonancija/magnetic resonance



Slika 1. *Primarni limfom proksimalnog dijela potkoljenične kosti i distalnog dijela natkoljenične kosti (bolesnik 12). Konvencionalna radiološka snimka prikazuje permeativne osteolitične lezije.*

Figure 1. *Primary bone lymphoma in proximal tibia and distal femur (patient 12). Anterioposterior plain radiography shows predominantly permeative osteolysis.*

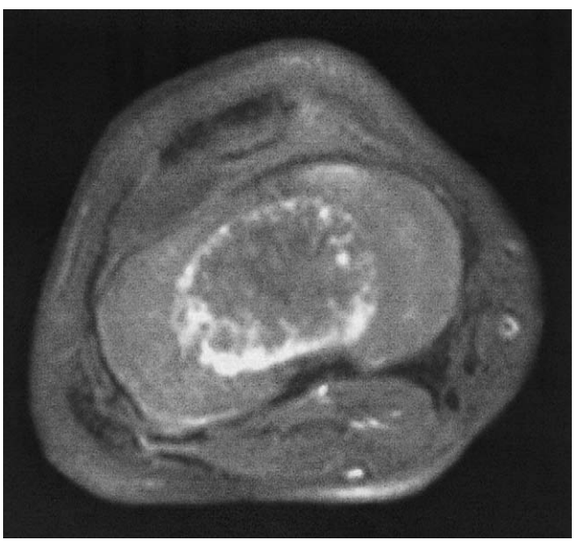


Slika 2. *CT prikaz primarnog limfoma kosti zdjelice s osteolitično-osteosklerotičnim lezijama u krilu ilijačne kosti (bolesnik 3).*

Figure 2. *CT scan of pelvis shows lytic and sclerotic lesions in iliac bone (patient 3).*

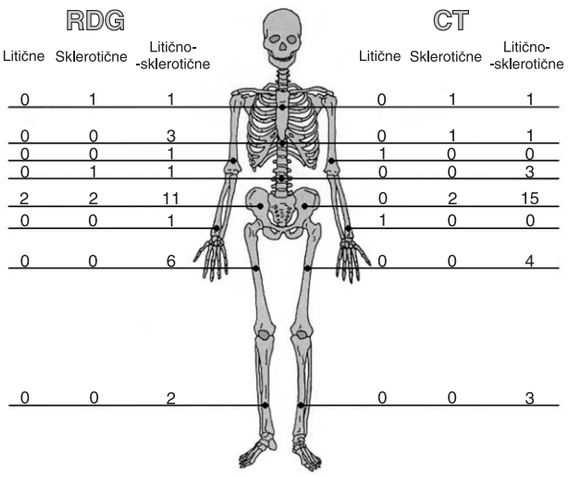
CT analizom uočene su 33 lezije u 11 bolesnika, prosječno 3±1,73 (srednja vrijednost±SD), medijan 2, raspon 1–6, mod 2. U kostima zdjelice nalazilo se 17 lezija, u kostima gornjih ekstremiteta dvije, u kostima donjih ekstremiteta sedam lezija, u kralježnici pet lezija i u sternumu dvije lezije. 27 (prosječno 2,45±1,81 (srednja vrijednost±SD), medijan 2, raspon 0–6, mod 2) lezija na CT-u imalo je litično-sklerotični koštani uzorak, četiri lezije (prosječno 0,36±0,67 (srednja vrijednost±SD), medijan 0, raspon 0–2, mod 0) imale su sklerotičan uzorak, a dvije (prosječno 0,18±0,405 (srednja vrijednost±SD), medijan 0, raspon 0–1, mod 0) litičan koštani uzorak (slika 2.).

Analizom primarnih limfoma kosti na MR-u (n=4) zabilježeno je 18 lezija, koje su bile homogene i hipointenzivne na T1-mjerenim prikazima, a heterogene i hipointenzivne, izointenzivne ili hiperintenzivne u odnosu na masno tkivo na T2-mjerenim prikazima (slika 3.). Lezije su pokazivale pojačanje intenziteta signala na T1-mjerenim slikama nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva (dimeglumin-gadopentat).



Slika 3. *Transverzalni MR prikaz distalnog dijela natkoljenice u T2-mjerenoj slici (TR/TE, 4000/46) pokazuje hipointenzivnu tumorsku masu (bolesnik 12).*

Figure 3. *Transverse T2-weighted MR image (TR/TE, 4000/46) reveals hypointense homogeneous mass in distal femur (patient 12).*




Slika 4. *Broj lezija pimarnog limfoma kosti, lokalizacija i uzorak koštane destrukcije utvrđen konvencionalnom radiografijom (RDG) i CT-om*

Figure 4. *Number of bone lesions, their localization and pattern of bone destruction determined on plain radiographs (RDG) and CT scans*

U šest bolesnika učinjena je scintigrafija kosti tehnecijem. Povećano nakupljanje izotopa zabilježeno je u ukupno 18 žarišta, prosječno 3±2,83 (srednja vrijednost±SD), medijan 2,5, raspon 0–8. Scintigrafija galijem (n=2) bila je negativna u oba bolesnika.

Ukupan broj lezija utvrđen CT-om nije se razlikovao od broja lezija utvrđenih konvencionalnom radiografijom (p= 0,655), kao ni broj litično-sklerotičnih (p=0,725), litičnih (p=1) te sklerotičnih lezija (p=1) utvrđen istim radiološkim metodama. Broj lezija je pozitivno korelirao po lokalizaciji na konvencionalnoj radiografiji i CT-u (Spearman r=0,954, p=0,001), ali ne i na konvencionalnoj radiografiji i scintigrafiji (Spearman r= 0,406, p=0,498) te CT-u i scintigrafiji (Spearman r=0,866, p=0,333). Slika 4. zbirno prikazuje broj te lokalizaciju koštanih lezija, kao i njihov uzorak destrukcije utvrđen konvencionalnom radiografijom i CT-om u bolesnika kod kojih su učinjene obje pretrage.

Tumorski se proces proširio u meka tkiva u četiri bolesnika. Zahvaćanje mekih tkiva uočeno je konvencionalnom radiografijom u jednog bolesnika, na CT-u u tri bolesnika, a MR je prikazao zahvaćanje mekih tkiva tumorskim procesom u sva četiri bolesnika.

Susjedna zglobna tijela bila su zahvaćena u šest bolesnika. Četiri lezije bile su proširene kroz zglobna tijela zgloba kuka, po dvije lezije zahvatile su zglobna tijela sakroilijakalnih zglobova, koljenskih te lakatnih zglobova. Jedna se lezija proširila kroz kostovertebralni zglob.

Prijelomi patološki promijenjenih kostiju zabilježeni su u šest bolesnika. Sekvestar se uočio na konvencionalnoj radiografiji i CT-u u dva bolesnika. Periostalna reakcija zabilježena je u jednog bolesnika.

U svih bolesnika bio je uzet bioptički materijal iz mjesta lezije. Patohistološkom analizom u 11 je bolesnika dijagnosticiran ne-Hodgkinov limfom, a u dva bolesnika je patohistološka analiza dokazala da se radi o Hodgkinovoj bolesti. Deset bolesnika imalo je velikostanični B-limfom, a centroblastni limfom je dijagnosticiran u jednog bolesnika.

U svih bolesnika prvi je simptom bila bol.

Svi bolesnici primili su kemoterapiju (najčešće protokol CHOP – ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon), a u osam bolesnika primijenjena je i radioterapija (40–60 Gy frakcionirano tijekom nekoliko tjedana). Potpuna remisija postignuta je u 11 bolesnika, a 2 su bolesnika preminula.

## Rasprava

Kost je zahvaćena u 5–16% bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom, a u manje od 1% se javlja kao primarna bolest.[11] Radiološka obrada je nužna i bitna u pravodobnom otkrivanju primarnog limfoma kosti zbog bolje prognoze u ranije otkrivenih bolesnika, jer je primarni limfom kosti osjetljiv na kombinaciju zračenja i kemoterapije, s odgovorom od 94% i 5-godišnjim preživljenjem boljim nego od većine malignih primarnih tumora kosti.[10]

Primarni limfom kosti jednako se učestalo pojavljuje u oba spola. Naši su rezultati pokazali da nema određene dobne skupine u kojoj se primarni limfom kosti javlja učestalije, što može biti uvjetovano malim brojem bolesnika.

Ranija istraživanja su potvrdila da se primarni limfom kosti radiološki prikazuje kao litično-sklerotična ili samo sklerotična lezija, ali Mulligan i suradnici[5] prikazali su primarni limfom kosti kao solitarnu litičnu leziju koja se nalazi na kraju duge kosti i ima permeativni ili izjedeni uzorak (poput moljca) destrukcije kosti i periostalnu reakciju. Njihova je studija isključila radiološku obradu primarnih limfoma kosti koji su zahvatili više od jedne kosti.[2,4,12] Rezultati našeg istraživanja su pokazali da lezije na konvencionalnoj radiografiji i CT-u najčešće imaju litično-sklerotični koštani uzorak, ali u manjem broju slučajeva lezije mogu biti samo litične ili sklerotične. Analiza primarnih limfoma kosti koji su zahvatili više od jedne kosti može biti razlogom miješanog uzorka koštane destrukcije na konvencionalnoj radiografiji i CT-u. Granica s normalnom kosti bila je većinom slabo definirana, infiltrirana i permeativna. Periostalna reakcija zabilježena je samo u jednom slučaju.

S obzirom na to da nije bilo značajne razlike u broju i smještaju lezija kao ni u uzorku koštane destrukcije na CT-u i konvencionalnoj radiografiji, možemo zaključiti da je za dijagnosticiranje primarnog limfoma kosti dostatna jedna od dvije navedene radiološke metode. S obzirom na litično-sklerotični uzorak koštane destrukcije diferencijalna dijagnoza primarnog limfoma kosti može biti osteosarkom, Ewingov sarkom i osteomijelitis.

U svih bolesnika scintigrafija tehnecijem pokazala je povećano nakupljanje radiofarmaka na mjestu lezija. Broj lezija na konvencionalnoj radiografiji i scintigrafiji ne korelira jer je scintigrafija kosti nespecifična metoda i povećano nakupljanje se javlja na svim mjestima povećane pregradnje kosti i u različitim stanjima kao što su trauma, upala ili tumor. To objašnjava nepodudaranje broja lezija na scintigrafskim nalazima u usporedbi s konvencionalnom radiografijom i CT-om. Prethodna su istraživanja opisala da se primarni limfom kosti na scintigrafiji tehnecijem prikazuje kao lezija s centralnom hladnom zonom koja odgovara nekrotičnom dijelu tumora.[13]

Na primarni limfom kosti može se posumnjati na temelju nalaza magnetske rezonancije ako je lezija homogena i hipointenzivna na T1-mjerenim sekvencama i pokazuje povećanje intenziteta signala na istim sekvencama nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva. Na T2-mjerenim sekvencama u odnosu na masno tkivo lezija je heterogena i hipointenzivna, izointenzivna ili hiperintenzivna. Korteks je uglavnom neoštećen, iako to nije specifičan nalaz za primarni limfom kosti. Diferencijalnodijagnostički nalaz može odgovarati osteosarkomu, Ewingovu sarkomu, multiplomu mijelomu, neuroblastomu ili drugim tumorima malih okruglih stanica, no oni su uvijek hiperintenzivni na T2-mjerenim slikama i ako su zahvaćena meka tkiva, uglavnom imaju destruktivnu kortikalnu infiltraciju.

Zahvaćenost mekih tkiva primarnim limfomom kosti najbolje se uočava na prikazima MR-om, a za dijagnozu prijeloma patološki promijenjene kosti dostatna je konvencionalna radiografija ili CT. Periostalna reakcija zabilježena je u jednog bolesnika koji je imao i zahvaćenost mekih tkiva i prijelom patološki promijenjene kosti. Nalaz zahvaćenosti mekih tkiva primarnim limfomom kosti, prijeloma patološki promijenjene kosti ili periostalne reakcije znači lošiju prognozu za bolesnika.[14] Ta tvrdnja nije potvrđena našim istraživanjem, jer u desetogodišnjem razdoblju ni jedan od navedenih nalaza nije bio zabilježen u dva umrla bolesnika. Daljnje praćenje bolesnika vjerojatno bi potvrdilo tezu, jer su tri spomenute karakteristike značajne za agresivne, brzo rastuće, infiltrativne i razorne tumore.

Dodatna karakteristika tumorske lezije na radiografskom prikazu koja upućuje na dijagnozu primarnog limfoma kosti jest postojanje sekvestra.[15] Na konvencionalnim radiološkim prikazima sekvestar je zabilježen u dva bolesnika, što se podudara s ranijim istraživanjima, gdje je zabilježena pojava sekvestra u 11–16% bolesnika.[5,15] Sekvestri se opisuju i u bolesnika s Langerhansovom histiocitozom, kroničnim osteomijelitisom, fibrosarkomom, malignim fibroznim histiocitomom i dezmoplastičnim fibromom.[16]

Primarna Hodgkinova bolest kosti izuzetno je rijetka, opisana je u svega nekoliko istraživanja.[2,3] Mulligan je opisao primarnu Hodgkinovu bolest kosti u 6% bolesnika.[5] U našem istraživanju dva su bolesnika imala primarnu Hodgkinovu bolest kosti, što potvrđuje ranija iskustva. Oba bolesnika su imala sklerotične lezije na radiografskim prikazima, što je jednako koštanom uzorku metastatske Hodgkinove bolesti u kostima.[2] Mali broj sklerotičnih lezija na konvencionalnoj radiografiji (četiri od 36 lezija) i CT-u (dvije od 33 lezije) može biti uvjetovan malim brojem primarne Hodgkinove bolesti kosti.

Nekoliko patoloških procesa može se širiti kroz zglobne prostore. Najčešće se radi o upali, a tumori koji se šire kroz zglobne prostore jesu hordomi, metastaze, hondrosarkomi i limfomi.[12] Naši su rezultati pokazali da su susjedna zglobna tijela bila zahvaćena u šest bolesnika. Najčešće se radilo o zglobnim tijelima zgloba kuka, što je posljedica malene međusobne udaljenosti i čvrste povezanosti zglobnih tijela. To može objasniti i prijelaz kroz sakroilijakalne zglobove, što je zabilježeno u dva slučaja. Neobična je zahvaćenost zglobnih tijela koljenskih i lakatnih zglobova.

Primarni limfom kosti ima najbolju prognozu od svih primarnih zloćudnih tumora kostiju. Rana dijagnoza omogućuje pradobni početak terapije. Istraživanje je pokazalo da se primarni limfom kosti mora uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu litično-sklerotične lezije na konvencionalnoj radiografiji i CT-u. CT-om se može prikazati puni opseg zahvaćanja kosti tumorskim procesom te odrediti stupanj bolesti i lokalne granice tumorske lezije. MR prikazuje zahvaćenost mekih tkiva i koštane srži. Primarni limfom kosti na scintigrafiji pokazuje povećano nakupljanje radioaktivnog izotopa. Diferencijalnodijagnostički primarni koštani limfom na radiološkom prikazu ponajprije može biti osteosarkom, Ewingov sarkom i osteomijelitis. Uvijek treba isključiti metastaze osnovne bolesti. Navedene popratne radiološke karakteristike, kao što su prijelom patološki promijenjene kosti, zahvaćenost mekih tkiva, periostalna reakcija,

zahvaćenost susjednih zglobnih tijela i nalaz sekvestra, upućuju, između ostaloga, na postojanje primarnog limfoma kosti. Konačna se dijagnoza potvrđuje biopsijom kosti i patohistološkom analizom.

LITERATURA


1. *Coley B, Higinbotham N, Groesbeck H.* Primary reticulum-cell sarcoma of bone. Summary of 37 cases. Radiology 1950;55:641–58.
2. *Mirra JM.* Lymphoma and lymphoma-like disorders. U: Mirra JM, ur. Bone tumors. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989, str. 1119–85.
3. *Boston HC, Dahlin DC, Ivins JC, Cupps RE.* Malignant lymphoma (so-called reticulum cell sarcoma) of bone. Cancer 1974;34:1131–7.
4. *Unni KK.* Malignant lymphoma of bone. U: Unni KK, ur. Dahlin's bone tumors, 5. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:237–8.
5. *Mulligan EM, McRae GA, Murphey MD.* Imaging features of primary lymphoma of bone. Am J Radiol 1999;173:1991–97.
6. *Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM i sur.* Al. Malignant lymphoma of bone. Cancer 1986;58:2646–55.
7. *Dahlin DC, Unni KK.* Bone tumors: general aspects and data on 8542 cases. 4. izd. Springfield: CC Thomas; 1986;208–26.
8. *Parker F, Jakson H.* Primary reticulum cell sarcoma of bone. Surg Gynecol Obstet 1939;68:45–53.
9. *Vanel D, Bayle C, Hartmann O, Rebibo G, Tamman S.* Radiological study of two disseminated malignant non-Hodgkin lymphomas affecting only the bones in children. Skeletal Radiol 1982;9:83–7.
10. *Baar J, Burkes RL, Bell R, Blackstein ME, Fernandes B, Langer F.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. Cancer 1994;73:1194–9.
11. *Dorfman H, Czerniak B.* Non-Hodgkin's lymphoma. U: Dorfman H, Czerniak B, ur. Bone tumors. St. Louis: Mosby; 1998;679–87.
12. *Abdelwahab IF, Miller TT, Hermann G i sur.* Transarticular invasion of joints by bone tumors: hipothesis. Skeletal Radiol 1991;20:279–83.
13. *Bar-Shalom R, Israel O, Epelbaum R.* Gallium-67 scintigraphy in lymphoma with bone involvement. J Nucl Med 1995;36:446–50.
14. *Phillips WC, Kattapuram SV, Doseretz DE i sur.* Primary lymphoma of bone: relationship of radiographic appearance and prognosis. Radiology 1982;144:285–90.
15. *Mulligan ME, Kransdorf MJ.* Sequestra in primary lymphoma of bone. Am J Radiol 1993;160:1245–8.
16. *Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh J, Armin AR, Irwin R, Les K.* Primary bone lymphoma: radiographic–MR imaging correlation. Radiographic 2003;23:1371–83.


* * *

# Vijesti
# News


Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko internističko društvo

**4. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES**
**S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM**

***5.—8. listopada 2006. godine***
***Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska***

*Predsjednik kongresa:* prof. dr. Izet Aganović

Prijava za sudjelovanje i prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta **www.ik-2006.com**.
Rok za prijavu radova je 1. srpnja 2006. godine.
Sve informacije vezane za kongres kao i e-mail adrese organizatora nalaze se na **www.ik-2006.com**.

Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100, s naznakom »Kotizacija za Internistički kongres«.

*Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup:* aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) – 15 bodova
pasivno sudjelovanje – 10 bodova

*Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati:* turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51 410 Opatija, tel.: 051/272-990, faks: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

# SRČANI NATRIURETIČKI PEPTIDI U ZATAJIVANJU SRCA

## CARDIAC NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART FAILURE

DUBRAVKA ČVORIŠĆEC, IVANA ČEPELAK*

**Deskriptori:** Zatajenje srca – dijagnostika, patofiziologija; Atrijski natriuretski faktor – fiziologija, u krvi; Moždani natriuretski peptid – fiziologija, u krvi; Biološki markeri – u krvi

**Sažetak.** Zatajivanje srca je klinički sindrom karakteriziran abnormalnostima funkcije srca, skeletnih mišića i bubrega, stimulacijom simpatičkoga živčanog sustava i složenom slikom neurohormonskih promjena. Rana dijagnoza i terapija zatajivanja srca važni su čimbenici u smanjenju pobola i smrtnosti vezanih uz ovu bolest. Unatrag nekoliko godina brojni radovi pokazuju da su natriuretički peptidi biokemijski biljezi izbora u dijagnostici i stratifikaciji bolesnika sa zatajivanjem srca, pa je određivanje natriuretičkih peptida uključeno i u europske smjernice za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca. Natriuretički peptidi pripadaju porodici od 4 peptida, prstenaste strukture, svaki sa 17 aminokiselina. Njihova tkivno-specifična raspodjela i regulacija su različite. Trenutačno ne postoji dogovor o najpouzdanijoj metodi određivanja ovih peptida. Smatra se, međutim, da su nekompetitivne imunokemijske metode pogodnije za određivanje u rutini (svakodnevnom radu) od kompetitivnih metoda.

**Descriptors:** Heart failure, congestive – diagnosis, physiopathology; Atrial natriuretic factor – physiology, blood; Natriuretic peptide, brain – blood; Biological markers – blood

**Summary.** Heart failure is a clinical syndrome characterized by abnormalities of cardiac, skeletal muscle, and renal function, stimulation of the sympathetic nervous system, and a complex pattern of neurohormonal changes. Early diagnosis and treatment of heart failure are important factors in reducing morbidity and mortality associated with the disease. During the past several years many studies have demonstrated that natriuretic peptides are the biochemical markers of choice for diagnosing and risk stratification of patients with chronic heart failure. The value of natriuretic peptides has already been recognized by their inclusion in the recent European guidelines for the diagnosis of chronic heart failure. The natriuretic peptides family is comprised of four peptides, each with common 17 amino acid ring structure. The tissue-specific distribution and regulation of each peptide are different. At present, there is no consensus on the most reliable method for natriuretic peptides assay, although non-competitive immunoassay may be more suitable for clinical routine than competitive assay.

Liječ Vjesn 2006;128:279–285

### Zatajivanje srca

Zatajivanje ili insuficijencija srca najčešća je primarna dijagnoza pri otpustu iz bolnice i najčešći uzrok smrti u bolesnika starijih od 50 godina u zapadnim zemljama. Prevalencija simptomatskog zatajivanja srca u općoj europskoj populaciji u rasponu je od 0,4% do 2,0%. U populaciji starijoj od 65 godina prevalencija iznosi do 8%.[1] Najčešći uzroci zatajivanja srca su koronarna arterijska bolest, arterijska hipertenzija, kardiomiopatije i bolesti zalistaka. U oko 70% slučajeva uzrok zatajivanja srca su ishemija miokarda i arterijska hipertenzija. Uzrokom zatajivanja srca mogu biti i druge bolesti kao kronična opstruktivna bolest pluća, nefritisi, ciroza jetre, anemije, endokrine bolesti, neuromuskularne bolesti, autoimune bolesti i neoplazme. Stanja koja pridonose zatajivanju srca su infekcije, anemije/policitemije, aritmije, embolija pluća, pretilost, toksičnost alkohola i lijekova te fizička neaktivnost i muški spol.[2]

Zatajivanje srca krajnja je komplikacija većine bolesti srca, a označava nesposobnost srca da uz normalne volumene i tlakove punjenja izbacuje minutni volumen pod tlakom koji zadovoljava metaboličke potrebe organizma.[1,3] Taj složeni klinički sindrom karakteriziraju abnormalnosti funkcije srca, skeletnih mišića i bubrega, stimulacija simpatičkoga živčanog sustava i složena slika neurohormonskih promjena. Osnovni simptomi zatajivanja srca su dispneja, ortopneja ili dispneja u ležećem položaju, nepodnošenje tjelesnoga napora, osjećaj umora i periferni edemi.[4,5]

U dijagnostici i terapijskom pristupu zatajivanju srca rabi se najčešće klasifikacija bolesti temeljena na stupnju fizičke aktivnosti potrebne za ubrzanje simptoma (klasa I-IV) koju je preporučilo Njujorško kardiološko društvo (New York Heart Association), tzv. klasifikacija NYHA.[1,5] Ova je klasifikacija subjektivna pa su *American College of Cardiology i American Heart Association* postavili klasifikaciju koja se temelji na stupnjevanju progresije i strategiji tretmana zatajivanja srca.[6]

Za pravilnu i učinkovitu terapiju bolesnika vrlo je važno brzo i točno razlikovanje zatajivanja srca od drugih uzroka dispneje. Dijagnoza se često teško postavlja budući da su znakovi i simptomi u ranom stadiju bolesti nespecifični, fizikalni nalazi su nedovoljno specifični za postavljanje točne

* **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, dr. med.); **Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ivana Čepelak, spec. med. biokem.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Čvorišćec, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 14. rujna 2004., prihvaćeno 25. listopada 2005.

dijagnoze, a laboratorijske pretrage za dijagnostiku zatajivanja srca donedavno nisu postojale. Ehokardiografija, koja se smatra zlatnim standardom za otkrivanje disfunkcije lijevoga ventrikula, skupa je pretraga, nije uvijek dostupna i ne odražava uvijek akutno stanje. Lažna dijagnoza može biti opasna za život bolesnika budući da je terapijski pristup zatajivanju srca rizičan za bolesnike s drugim stanjima, kao što je npr. kronična opstruktivna bolest pluća koja ima iste primarne simptome. Stoga je prepoznavanje zatajivanja srca dijagnostički izazov, posebno za liječnike u primarnoj skrbi, koji najčešće i postavljaju suspektnu dijagnozu.

Pri laboratorijskoj obradi bolesnika sa zatajivanjem srca traže se uglavnom ove pretrage:[7]

1. kompletna krvna slika (budući da anemija pogoršava već postojeće zatajivanje srca)
2. albumin (hipoalbuminemija je drugi uzrok edema)
3. kreatinin u plazmi (upućuje na oštećenje bubrega)
4. kalij u plazmi (zbog eventualne hipokaliemije izazvane diureticima)
5. pretrage za ispitivanje funkcije štitnjače (tireotoksikoza)
6. feritin u plazmi* (hemokromatoza),
7. elektroforeza proteina u serumu i mokraći* (amiloid povezan s mijelomom)
8. endokrini uzroci hipertenzije* (Connov sindrom, Cushingov sindrom, feokromocitom, hiperparatireoidizam).

Radna skupina za dijagnostiku i tretman kroničnog zatajivanja srca Europskog društva za kardiologiju *(European Society of Cardiology)* preporučuje sljedeće laboratorijske pretrage za rutinsku dijagnostičku procjenu bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca: kompletnu krvnu sliku (hemoglobin, leukociti, trombociti), elektrolite, kreatinin, glukozu, »jetrene« enzime i kvalitativnu analizu mokraće. U razmatranje treba uzeti i dodatne pretrage koje uključuju C-reaktivni protein (CRP), tireotropin (TSH), urate i ureju, dok je u akutnom pogoršanju zatajivanja srca važno isključiti akutni infarkt miokarda određivanjem specifičnih srčanih biljega.[8]

Posljednjih 15 godina postoji povećano zanimanje za otkrivanje specifičnih biljega zatajivanja srca i definiranja njihove dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti u postavljanju dijagnoze, praćenju bolesnika sa zatajivanjem srca i prognozi bolesti. Istodobno, pokušava se odrediti i njihovo značenje u dijagnostici drugih srčanih bolesti, kao i u bolestima drugih organa. Na tablici 1. navedeni su trenutačni potencijalni biljezi zatajivanja srca i njihove glavne značajke[1]. Najviše su ispitani biljezi zajedničkim imenom nazvani srčani natriuretički peptidi.

## Srčani natriuretički peptidi

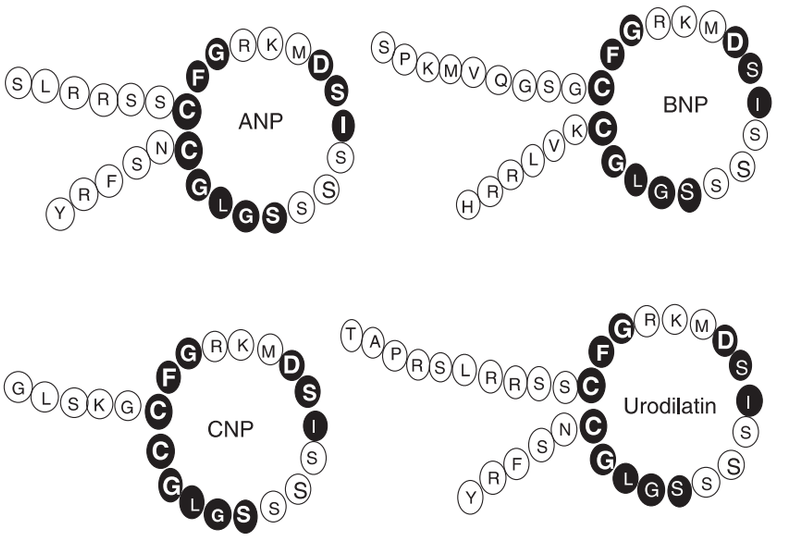
Nedavno je ponovno potvrđena korisnost određivanja srčanih natriuretičkih peptida, posebno B-tipa natriuretičkog peptida (BNP) ili $NH_2$-terminalnog fragmenta pro-BNP (NT-proBNP) za probiranje bolesti srca, stratifikaciju bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, otkrivanje lijeve ventrikularne sistoličke i/ili dijastoličke disfunkcije i diferencijalnu dijagnostiku dispneje.[9] Prema preporukama već spomenute Radne skupine za dijagnostiku i tretman kroničnog zatajivanja srca Europskog društva za kardiologiju određivanje srčanih natriuretičkih peptida uključeno je u prvi stupanj algoritma za dijagnostiku kroničnog zatajivanja srca zajedno s elektrokardiografijom (EKG) i rendgenskim pregledom pluća.[8] Međutim, smatra se i dalje da ulogu određivanja ovih biljega u identifikaciji i obradi osoba s asimptomatskom disfunkcijom ventrikula još treba pojasniti.

Srčani natriuretički peptidi članovi su porodice koju čine četiri natriuretička peptida sastavljena od 17 aminokiselina.[9–13] Jedanaest aminokiselina je identično postavljeno unutar središnjega prstena koji nastaje stvaranjem disulfidnog mosta između dvije molekule cisteina (slika 1). Porodica natriuretičkih peptida uključuje atrijalni natriuretički peptid (ANP, građen od 28 aminokiselina), moždani natriuretički peptid (BNP, naziv se zadržao iako je danas poznato da su najveće koncentracije u ventrikulu miokarda; građen od 32 aminokiseline) i njihove srodne peptide, strukturno

Tablica – Table 1. *Potencijalni biljezi zatajivanja srca (1) / Potential biomarkers of heart failure (1)*

| Biljeg / Marker | Tip molekule / Molecule type | Veličina / Size | Podrijetlo / Origin |
|---|---|---|---|
| *Natriuretički peptidi*[a] *Natriuretic peptides* | | | |
| N-terminalni pro-ANP N-terminal pro-ANP | peptid / peptide | 98 aminokiselina / amino acids | srce (atrij) / heart (atrium) |
| pro-ANP 99-126 | peptid / peptide | 28 aminokiselina / amino acids | srce (atrij) / heart (atrium) |
| pro-ANP 80-96 | peptid / peptide | 17 aminokiselina / amino acids | srce (atrij) / heart (atrium) |
| pro-ANP 26-55 | peptid / peptide | 30 aminokiselina / amino acids | srce (atrij) / heart (atrium) |
| BNP | peptid / peptide | 32 aminokiseline / amino acids | srce (ventrikul) / heart (ventricle) |
| pro-BNP | peptid / peptide | 108 aminokiselina / amino acids | srce (ventrikul) / heart (ventricle) |
| NT-pro-BNP | peptid / peptide | 76 aminokiselina / amino acids | srce (ventrikul) / heart (ventricle) |
| *Kardiotonični steroidi*[b] *Cardiotonic steroids* | | | |
| DLIF | slični steroidima / like steroids | 800 g/mol | kora nadbubrežne žlijezde / adrenal cortex |
| OLF | slični steroidima / like steroids | 500 g/mol | kora nadbubrežne žlijezde/hipotalamus / adrenal cortex/hypothalamus |
| *Citokini*[c] | | | |
| TNFalfa | protein | 157 aminokiselina / amino acids | endotelne stanice, makrofazi, miociti / endothelial cells, macrophages, myocytes |
| IL-6 | protein | 184 aminokiseline / amino acids | makrofazi, endotelne stanice, T-limfociti, miociti / macrophages, endothelial cells, myocytes, T-lymphocytes |

[a] otpuštaju se prilikom rastezanja srčanih stijenki / released on distension of cardiac walls
[b] mijenjaju se u hipervolemiji / change in hypervolemia
[c] otpuštaju se u upali / released in inflammation



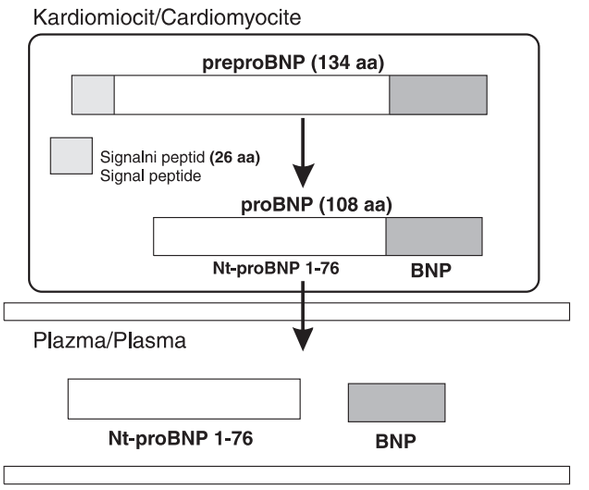

Slika 1. *Strukture natriuretičkih peptida*[1]
Figure 1. *Structures of natriuretic peptides*[1]

srodni natriuretički peptid C-tipa (CNP, građen od 22 aminokiseline) što ga luči vaskularni endotel i urodilatin koji je smješten u bubregu i luči se u mokraću. Urodilatin je parakrini hormon uključen u lokalnu regulaciju volumena tjelesne tekućine i izlučivanje elektrolita. Nedavno je otkriven još jedan peptid, nazvan dendroaspisni natriuretički peptid, sa strukturom i biološkom aktivnošću sličnim onima u srčanih natriuretičkih peptida. Ne zna se, međutim, je li dendroaspis endogeni entitet u čovjeka.[14]

*Fiziologija i patofiziologija srčanih natriuretičkih peptida*

Srčani natriuretički peptidi potječu od zajedničkih prethodnika prepropeptida (preproANP i preproBNP) koji sadržavaju signalnu sekvencu peptida na N-terminalnom kraju, a čija je sinteza kodirana posebnim genima. Geni za ANP i BNP smješteni su na kromosomu 1, dok je gen za CNP smješten na kromosomu 4. Propeptidi (proANP i proBNP) nastaju cijepanjem signalnog peptida i pohranjuju se u sekrecijskim granulama atrija. Trenutačno se raspravlja kada i gdje se propeptidi cijepaju u duže $NH_2$-terminalne fragmente (NT-proANP i NT-proBNP) i kraće COO-terminalne fragmente (ANP i BNP). Naime, male količine intaktnog proBNP-a mogu se naći u cirkulaciji, dok se odcijepljeni propeptid može naći u tkivu. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je za cijepanje proBNP-a u BNP i NT-proBNP odgovoran proteolitički enzim korin. Budući da ANP i BNP imaju kraće vrijeme poluživota, njihove koncentracije u plazmi su manje nego NT-proANP-a i NT-proBNP-a. Na slici 2. prikazano je proteolitičko cijepanje visokomolekularnog proBNP-a (sekvenca 1-108) u fragment NT-proBNP (sekvenca 1-76) i biološki aktivan BNP (sekvenca 77-108) te aminokiselinska sekvenca BNP-a. Ispitivanjima odnosa strukture i aktivnosti utvrđena je važnost prstenaste strukture odnosno disulfidnog mosta u peptidnom lancu koji je važan za vezanje sa specifičnim receptorima. Prekid tog prstena dovodi do gubitka biološke aktivnosti. To je razlog zašto su samo ANP i BNP, koji imaju disulfidni most u peptidnom lancu, biološki aktivni hormoni, dok N-terminalni proANP i proBNP te njihovi srodni peptidi nisu.[15] Nekoliko nedavnih ispitivanja, međutim, pokazuje da i N-terminalni propetidi mogu imati biološku aktivnost. Srčani natriuretički peptidi ANP i BNP, kao i CNP u cirkulaciji su ligandi za tri različita receptora natriuretičkih peptida (NPR), označenih slovima A, B i C.[16–18] Predstavljaju transmembranske proteine koji su članovi porodice receptora gvanilat-ciklaza. Sva tri receptora raspoređena su u ciljnim tkivima: bubrezima, vaskularnom endotelu, srcu, nadbubrežnoj žlijezdi i stanicama središnjega živčanog sustava. Najzastupljeniji receptorski tip u adipoznom tkivu, nadbubrežnoj žlijezdi, plućima i aorti je A-tip. B-tip je u visokim koncentracijama u uterusu, ovariju, plućima i mozgu, a C-tip u atriju i tkivu nadbubrežne žlijezde. ANP i BNP se vežu na tip A receptora i izražavaju natriuretičko i vazodilatacijsko djelovanje te inhibicijsko djelovanje na renin putem drugoga glasnika, cGMP.

Premda je razina sinteze i otpuštanja srčanih natriuretičkih peptida glavni regulator njihove koncentracije u plazmi, važna je i razina njihova uklanjanja iz cirkulacije. Klirens srčanih natriuretičkih peptida uključuje dva glavna mehanizma. Jedan je razgradnja djelovanjem neutralne endopeptidaze, nespecifične cink-metaloproteinaze koja je prisutna na membranama endotelnih stanica, kardijalnih miocita i




Slika 2. *Proteolitički fragmenti (a) i struktura (b) BNP-a*[15]
Figure 2. *Proteolytic fragments (a) and structure (b) of BNP*[15]

Tablica 2. *Bolesti u kojima su promijenjene koncentracije srčanih natriuretičkih peptida*[9]
Table 2. *Diseases with altered plasma cardiac natriuretic peptides*[9]

| Bolest / Disease | Koncentracija srčanih natriuretičkih peptida / Concentration of cardiac natriuretic peptides |
|---|---|
| *Bolesti srca / Cardiac disease* | |
| zatajivanje srca / heart failure | ↑↑↑ |
| AIM (prva 2–5 dana) / AMI (first 2–5 days) | ↑↑↑ |
| esencijalna hipertenzija s LVH / essential hypertension with LVH | ↑ |
| *Bolesti pluća / Pulmonary disease* | |
| akutna dispneja / acute dyspnea | ↑ |
| plućna ambolija / pulmonary embolism | ↑ |
| opstruktivna bolest pluća / obstructive pulmonary disease | ↑ |
| *Endokrine i metaboličke bolesti Endocrine and metabolic diseases* | |
| hipertiroidizam / hyperthyroidism | ↑ |
| hipotiroidizam / hypothyroidism | ↓ |
| Cushingov sindrom / Cushing's syndrome | ↑ |
| šećerna bolest / diabetes mellitus | N/↑ |
| *Ciroza jetre s ascitesom / Liver cirrhosis with ascites* | ↑ |
| *Insuficijencija bubrega (akutna ili kronična) / Renal insufficiency (acute or chronic)* | ↑↑↑ |
| *Paraneoplastični sindrom / Paraneoplastic syndrome* | N/↑ |
| *Subarahnoidalna hemoragija / Subarachnoid hemorrhage* | ↑ |

LVH – hipertrofija lijevog ventrikla / left ventricular hypertrophy
AIM/AMI – akutni infarkt miokarda / acute myocardial infarction
N – normalno / normal

stanica glatkih mišića te osobito membranama stanica četkastog epitela proksimalnih tubula. Neutralna endopeptidaza cijepa srčane natriuretičke peptide, otvara njihovu prstenastu strukturu i na taj ih način inaktivira. Drugi je mehanizam endocitoza posredovana receptorom, nakon čega slijedi razgradnja u lizosomima.[18] Bubrežni klirens ima manju ulogu, barem za C-terminalne peptide, dok se za NT-proBNP smatra da je to glavni put uklanjanja iz cirkulacije.

Srčani natriuretički peptidi izražavaju različite fiziološke učinke[1,2,4,19,20] od kojih su najvažniji: (a) vazodilatacija i hipotenzivni učinak, (b) poticanje natriureze i diureze, (c) inhibicija simpatičkoga živčanog sustava i aktivnosti nekoliko hormonskih sustava, uključujući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, endoteline, citokine i vazopresin, (d) inhibicija patofizioloških mehanizama odgovornih za ventrikularnu i vaskularnu hipertrofiju i za remodeliranje te (e) povoljni učinci na disfunkciju endotela u procesu ateroskleroze, uključujući smanjenje stresa i regulaciju koagulacije i fibrinolize, kao i inhibiciju aktivacije trombocita.

Koncentracije srčanih natriuretičkih petida u cirkulaciji su pod utjecajem nekoliko fizioloških čimbenika (dnevni ritam, dob, tjelesni napor, položaj tijela), prehrambenih navika (posebno unosa natrija), kliničkih stanja (primjerice insuficijencije srca i bubrega) i lijekova (npr. glukokortikoida, hormona štitnjače, spolnih steroidnih hormona, ACE-inhibitora, diuretika, adrenergičnih agonista i antagonista). Nekoliko objavljenih radova pokazuje da je ovisnost koncentracija ANP i BNP o dobi i spolu klinički važna, što treba imati na umu pri interpretaciji rezultata. Tako koncentracija BNP-a u plazmi zdravih žena dobne skupine 20–50 godina iznosi 10,1±8,3 ng/L, a u muškaraca istih godina 5,9±6,0 ng/L, dok u dobnoj skupini zdravih žena >50 godina ona iznosi 15,6±11,2 ng/L, a u istoj dobnoj skupini muškaraca 10,1±7,8 ng/L.[13] Ovi se učinci spola i dobi pripisuju stimulirajućem učinku ženskih spolnih steroidnih hormona na sustav ANP/ BNP te modifikaciji kardiovaskularnog sustava i drugih organa uzrokovanima procesom starenja.

Općenito, koncentracije srčanih natriuretičkih peptida u plazmi povećane su u bolestima karakteriziranima ekspanzijom volumena tekućina kao što su zatajivanje bubrega, primarni aldosteronizam i kongestivno zatajivanje srca i stimulacijom stvaranja srčanih natriuretičkih peptida prouzročenom ventrikularnom hipertrofijom ili naprezanjem, bolešću štitnjače, suvišnom koncentracijom kortikosteroida u cirkulaciji ili hipoksijom. Na tablici 2. navedene su bolesti u kojima su dosadašnjim ispitivanjima ustanovljene povećane koncentracije srčanih natriuretičkih peptida.[9]

Zbog razlika u biološkoj aktivnosti između NT-proANP-a i proBNP-a te ANP-a i BNP-a, mnoga su od ovih ispitivanja upozorila i na određene razlike u dijagnostičkoj vrijednosti njihova određivanja kod zatajivanja srca i drugih bolesti. Ustanovljeno je da određivanje koncentracije NT-proANP-a i NT-proBNP-a bolje odgovara definiciji biljega bolesti, dok se određivanje koncentracije ANP-a i BNP-a smatra pouzdanijim pokazateljem aktivacije sustava ANP/BNP. Na tablici 3. navedene su relativne prednosti određivanja koncentracije ANP-a i BNP-a u usporedbi s određivanjem koncentracije NT-proANP-a i NT-proBNP-a.

Postavljanje točnih, osjetljivih i preciznih metoda za određivanje srčanih natriuretičkih peptida otežano je zbog njihovih strukturnih, fizioloških i metaboličkih značajki. Pri razvoju metoda treba imati na umu da je važno određivati biološki aktivne peptide, da su tipovi metabolizma, biološke aktivnosti, stvaranje i lučenje ANP-a i BNP-a različito regulirani premda se vežu na iste receptore, da neki radovi upućuju na to da i NT-proANP i proBNP pokazuju biološku aktivnost te da ove spojeve *in vivo* i *in vitro* razgrađuje nekoliko proteaza. ANP ima vrlo kratko vrijeme poluživota od 3 minute i nestabilan je *in vitro*. Ostali peptidi imaju dulje vrijeme poluživota (BNP 20 minuta, NT-proANP 60 minuta i NT-proBNP 60–120 minuta) i stabilniji su u EDTA-plazmi.[15] Stabilnost BNP-a u EDTA-plazmi na sobnoj temperaturi iznosi do 6 sati, što ga čini pogodnim za rutinsko određivanje. NT-fragmenti su općenito stabilniji i manje podložni promjenama kao što su promjene položaja tijela i povećani tjelesni napor. Danas su na raspolaganju uglavnom imunokemijske kompetitivne[16] i nekompetitivne[16,21,22] (smatraju se općenito preciznijima) metode za određivanje srčanih natriuretičkih peptida. Budući da svi prijeanalitički čimbenici koji su važni za određivanje točne koncentracije srčanih natriuretičkih peptida nisu još definirani, važno je uzo-

Tablica 3. *Relativne prednosti određivanja koncentracije ANP-a i BNP-a u usporedbi s određivanjem NT-proANP-a i NT-proBNP-a*[9]
Table 3. *Relative advantages of ANP/BNP and NT-proANP/NT-proBNP assays*[9]

| |
|---|
| ANP i BNP |
| Visoka korelacija između hormonskih i imunoloških aktivnosti / High correlation between hormonal and immunologic activities |
| Bolja korelacija s fiziološkim i kliničkim stanjima nakon akutnih hemodinamskih promjena / Better correlation with physiological and clinical conditions after acute hemodynamic changes |
| NT-proANP i NT-proBNP |
| Veće i stabilnije koncentracije u crikulaciji / Higher and more stable concentrations in circulation |
| Manja razgradnja *in vivo* i *in vitro* / Lower degradation *in vivo* and *in vitro* |

Tablica 4. *Optimalne granične vrijednosti NT-proBNP-a za postavljanje i isključivanje dijagnoze akutnoga kongestivnog zatajivanja srca*[25]
Table 4. *Optimal NT-proBNP cutpoints for ruling in and ruling out acute congestive heart failure*[25]

| | Optimalna granična vrijednost Optimal cutpoint (ng/L) | Osjetljivost Sensitivity (%) | Specifičnost Specificity (%) | PV(+) (%) | PV(–) (%) | Točnost Accuracy (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Granične vrijednosti za postavljanje dijagnoze / Cutpoints for establishing diagnosis | | | | | | |
| Svi bolesnici (n=599) All patinets | 900 | 90 | 85 | 76 | 94 | 87 |
| <50 godina / years (n=144) | 450 | 93 | 95 | 67 | 99 | 95 |
| ≥50 godina / years (n=455) | 900 | 91 | 80 | 77 | 92 | 85 |
| Granična vrijednost za isključivanje dijagnoze / Cutpoint for ruling out diagnosis | | | | | | |
| Svi bolesnici (n=599) All patients | 300 | 99 | 68 | 62 | 99 | 83 |

rak krvi uzimati u standardiziranim uvjetima. Kako ne postoji opći konsenzus o najboljoj metodi za određivanje srčanih natriuretičkih peptida, svaki laboratorij treba izabrati peptid i metodu određivanja prema kliničkim zahtjevima, uzimajući u obzir stabilnost peptida i reagenasa, jednostavnost određivanja i cijenu.

Iako rezultati mnogih radova upućuju na dijagnostičku vrijednost određivanja srčanih natriuretičkih peptida (posebno BNP-a i proBNP-a) u zatajivanju srca, još uvijek treba riješiti ovo: 1. prihvaćanje jedinstvene nomenklature srčanih natriuretičkih peptida i njihovih srodnih peptida; 2. standardizacija metoda određivanja kao i uporaba istih jedinica, referentnih intervala i graničnih vrijednosti; 3. veći broj daljnjih ispitivanja kako bi se odredilo koji peptid ili N-terminalni propeptid treba određivati te koja je njihova dijagnostička točnost; 4. uporaba srčanih natriuretičkih peptida kao rizičnih biljega u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i identifikacija terapije koja može smanjiti rizik povezan s povećanim koncentracijama srčanih natriuretičkih peptida; 5. klinička važnost određivanja srčanih natriuretičkih peptida u praćenju bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i njihova isplativost u raznim kliničkim stanjima.

Najnovije smjernice o biološkim biljezima u akutnome koronarnom sindromu i zatajivanju srca Američke nacionalne akademije za kliničku biokemiju (Nacional Academy for Clinical Biochemistry) o kojima se raspravljalo na nedavno održanoj Beckmanovoj konferenciji u Bostonu sadržavaju preporuke[23] koje se temelje na relevantnim objavljenim informacijama i čija je snaga znanstvenih podataka okarakterizirana primjenom bodovnih kriterija preuzetih od *American Heart Association/American College of Cardiology:*

1. Određivanje koncentracije BNP-a ili NT-proBNP-a treba provesti kako bi se potvrdila dijagnoza zatajivanja srca u bolesnika sa suspektnom dijagnozom, ali s dvosmislenim znakovima i simptomima ili sa zbunjujućim stanjima bolesti (kao što je kronična opstruktivna bolest pluća). Određivanje može biti korisno, ali nije nužno, za nespecijaliste da potvrde dijagnozu u bolesnika s jasnim znakovima i simptomima zatajivanja srca. Rutinsko određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a u bolesnika s jasnom kliničkom dijagnozom zatajivanja srca nije nužno. U dijagnostici bolesnika sa zatajivanjem srca određivanja BNP-a ili NT-proBNP-a ne treba upotrebljivati u zamjenu za konvencionalnu procjenu stupnja strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti lijevog ventrikula.

2. Rutinsko određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a zasad nije prikladno za probiranje asimptomatske populacije bolesnika na disfunkciju lijevoga ventrikula. Postoji dokaz da određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a može biti korisno za prepoznavanje selekcioniranih bolesnika s disfunkcijom lijevoga ventrikula nakon infarkta miokarda ili u bolesnika s visokim rizikom od razvoja zatajivanja srca (npr. anamneza infarkta miokarda, dijabetes). Međutim, dijagnostički intervali i isplativost takvog određivanja ostaju sporni.

3. BNP i NT-proBNP mogu biti korisna pomoć pri kliničkoj procjeni u određenim situacijama kada je potrebna stratifikacija rizika. Međutim, vrijednost samo jednog određivanja BNP-a ili NT-proBNP-a za tu svrhu treba još odrediti.

4. Iako postoji dokaz da određivanje koncentracije BNP-a ili NT-proBNP-a može biti korisno za vođenje terapije u bolesnika sa slabim do umjerenim zatajivanjem srca, rutinsko određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a zasad nije indicirano za terapijske odluke u bolesnika s akutnim ili kroničnim zatajivanjem srca. Nadalje, učestalost određivanja BNP-a ili NT-proBNP-a i njihova korist u praćenju bolesnika sa zatajivanjem srca ostaju nejasni.

Jedno od kliničkih ispitivanja na kojem se temelje ove preporuke je Breathing Not Properly Multinational Study, prospektivno ispitivanje provedeno u 7 centara u koje je bilo uključeno 1586 bolesnika primljenih u hitnu službu[24] s akutnom dispnejom. Za BNP≥100 ng/L dobivena je dijagnostička točnost od 81,2% (osjetljivost 90%, specifičnost 73%, pozitivna prediktivna vrijednost 75%, negativna prediktivna vrijednost 90%) za razliku od dijagnostičke točnosti same kliničke procjene koja je iznosila 74%. Nedavno su objavljeni rezultati sličnoga prospektivnog ispitivanja (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department, PRIDE) u koje je bilo uključeno 599 bolesnika s dispnejom i kojima je određivan NT-proBNP[25] (tablica 4). Rezultati ovih ispitivanja podupiru preporuku Europskog društva za kardiologiju da se određivanje BNP ili NT-proBNP uključi u algoritam za dijagnostiku kroničnog zatajivanja srca zajedno s EKG-om i rendgenskim pregledom pluća.[9]

## Ostali biljezi zatajivanja srca

Kardiotonični steroidi sisavaca ili kardenolidi porodica su endogenih spojeva po strukturi i funkciji sličnih biljnom digitalisu i uabainu.[26,27] Faktori slični digoksinu (DLIF) i uabainu (OLF) primjeri su endogenih liganda koji djeluju na transport iona u kardiovaskularnom tkivu te su kao takvi

potencijalni biljezi kardiovaskularne homeostaze. U novijoj literaturi opisuju se kao nova klasa steroidnih hormona, a sintetiziraju ih i luče nadbubrežna žlijezda (DLIF i OLF) i hipotalamus (OLF). U plazmi zdravih osoba nalaze se u pikomolarnim koncentracijama, dok se u plazmi bolesnika sa zatajivanjem srca nalaze do deseterostruko veće koncentracije. Povećane koncentracije DLIF-a i OLF-a zabilježene su i kod insuficijencije bubrega i jetre, hipertenzije, kao i za vrijeme trudnoće, odnosno u stanjima karakterističnima po povećanju volumena tekućine.[28] Važnost se ovih spojeva naglašava zbog dobro poznatog djelovanja digoksina na funkciju srca. Prema ispitivanjima, ovi spojevi reguliraju aktivnost Na-pumpe koja je odgovorna za transport iona u miocitima. Pri tome se mijenja i unutarstanična koncentracija iona kalcija, važna komponenta remodeliranja poremećaja rada srca. Rezultati nekih radova obećavaju da bi ovi spojevi mogli biti dobri biljezi za predviđanje i progresiju zatajivanja srca, ali još su potrebna daljnja klinička ispitivanja.

U patofiziologiji zatajivanja srca spominje se i uloga upalnih citokina TNFα, IL-1β, IL-2 i IL-6, IL-8.[29,30] Primjerice, srčana dekompenzacija, gubitak težine i anoreksija pripisuju se otpuštanju citokina. Uzroci povećanoga stvaranja citokina u zatajivanju srca su višestruki, a uključuju imunološki sustav, periferna tkiva i same poremećaje srca. Čini se da je važan međuodnos između β-adrenergičkoga sustava, koji je kronično aktiviran u ovom sindromu, i stvaranja citokina u upali. Temeljem dosadašnjih objavljenih ispitivanja može se zaključiti da su povećane koncentracije citokina (najviše se ispitivanja odnosi na TNFα i IL-6) povezane sa stupnjem bolesti.[31] Je li povećana koncentracija u zatajivanju srca rezultat ili izravan uzrok pogoršanja bolesti nije poznato, ali je općenito zabilježeno njihovo povećanje u zadnjem stadiju bolesti. Smatra se da je nužno uzeti u obzir njihovu ulogu u patogenezi zatajivanja srca, ali nije još poznato je li njihovo određivanje korisno za predviđanje ili dijagnozu bolesti.

Nadalje, budući da je gvanilat-ciklaza na membranama stanica nužna za hormonsko djelovanje natriuretičkih peptida, rezultat njezine stimulacije je povećana koncentracija cGMP-a u stanici te posljedično i cGMP-a u plazmi. Povećana koncentracija cGMP-a u plazmi upućuje na promjenu cjelokupnoga natriuretičkog (BNP i ANP) i vaskularnog sustava (CNP). U prisutnosti očiglednih simptoma zatajivanja srca ustanovljena je dijagnostička osjetljivost i specifičnost od 90%. Vrijednosti cGMP-a su značajno povećane i u plazmi bolesnika na kontinuiranoj hemodijalizi, a manje u bolesnika s malignim tumorima, bubrežnim bolestima te s cirozom jetre.[32,33]

U znanstveno-stručnoj literaturi kao biljezi zatajivanja srca ispituju se, primjerice, i troponini,[34,35] adrenomedulin,[36] vazodilatirajući protein čija je koncentracija povećana i u eksperimentalnom i kliničkom zatajivanju srca te leptin, karnitin, P-selektin, faktor rasta hepatocita i bradikinin.

## Zaključak

Od velikoga broja potencijalnih biljega zatajivanja srca najviše su ispitivani srčani natriuretički peptidi. Unatoč određenim ograničenjima, nekoliko je dobro planiranih ispitivanja pokazalo da je određivanje srčanih natriuretičkih peptida, posebno BNP-a i NT-proBNP-a, klinički korisno u dijagnostici bolesnika sa sumnjom na zatajivanje srca. I Europsko društvo za kardiologiju uključilo je određivanje srčanih natriuretičkih peptida u algoritam za dijagnostiku zatajivanja srca. Nadalje, rezultati nekoliko ispitivanja upozorili su na prognostičku važnost određivanja srčanih natriuretičkih peptida u bolesnika sa zatajivanjem srca i akutnim koronarnim sindromom. Međutim, potrebna su daljnja ispitivanja kojima će se procijeniti dijagnostička točnost i prognostička vrijednost određivanja srčanih natriuretičkih peptida u bolestima srca.

LITERATURA


1. *Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R*. Strategies for developing biomarkers of heart failure. Clin Chem 2004;50(2):265–78.
2. *He J, Ogden LG, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK*. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161:996–1002.
3. *Duraković Z, Gamulin S*. Zatajivanje srca. U: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S i sur, ur. Patofiziologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 1995:604–9.
4. *Hunt SA, Baker DW, Chin MH i sur*. American College of Cardiology. American Heart Association. ABC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. J Heart Lung Transplant 2002;21:189–203.
5. *Raos V*. Zatajenje srca. U: Kujundžić M, ur. Klinička patofiziologija. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2003:166–76.
6. *Jessup M, Brozena S*. Medical progress heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007–18.
7. *Marshall WJ, Bangert SK*. Clinical Chemistry. 4. izd. Edinburgh, London, NewYork, Oxford: Mosby; 2004, str. 273.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1527–60.
9. *Clerico A, Emdin M*. Diagnostic accurace and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. Clin Chem 2004;50(1):33–50.
10. *Clerico A, Iervasi G, Mariani G*. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans (Review). Horm Metab Res 1999;31:487–98.
11. *Maisel A*. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel »white count« for congestive heart failure (Review). J Cardiac Failure 2001; 7:183–93.
12. *Ruskoaho H*. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure (Review). Endocr Rev 2003;24:341–56.
13. *Clerico A*. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is there assay merely a marker of cardiac disease? Clin Chem Lab Med 2002;40:752–60.
14. *Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls, Cameron AV, Yandle TG*. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? Lancet 2002; 359:5–6.
15. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003011n.htm
16. *Clerico A, Del Ry S, Giannessi D*. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. Clin Chem 2000; 46:1529–34.
17. *Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rapelli A*. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. J Endocrinol Invest 1996;19:581–5.
18. *Nagase M, Katafuchi T, Hirose S, Fujita T*. Tissue distribution and localisation of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1997;15:1235–43.
19. *Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH*. Clinical Review: ABC of heart failure. Br Med J 2000;320:39–42.
20. *Rich MW*. Heart failure. Cardiol Clin 1999;17:123–35.
21. *Del Ry S, Giannessi D, Clerico A*. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. Clin Chem Lab Med 2001;39:44–50.
22. *Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A*. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the propeptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. Clin Chem Lab Med 2004; 42(1):37–44.
23. Nacional Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Biomarkers of acute coronary syndrome and heart failure. Draft. 2004. http://www.nacb.org
24. *McCullough PA, Nowak RM, McCord J i sur*. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from breathing nor properly (BNP) multinational study. Circulation 2002;106:416–22.
25. *Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S i sur*. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005;95:948–54.

26. *Jortani SA, Valdes R*. Mammalian cardenolides as biomarkers in congestive heart failure. Cardiovasc Toxicol 2001;1:165–70.
27. *Schoner W*. Endogenous cardiotonic steroids. Cell Mol Biol 2001; 47:273–80.
28. *Jortani SA, Valdes R*. Digoxin and related endogenous factors. Crit Rev Clin Lab Sci 1996;34:225–74.
29. *Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT*. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:517–26.
30. *Steele IC, Nugent AM, Maguire S i sur*. Cytokines in chronic cardiac failure. Eur J Clin Invest 1996; 26:1018–22.
31. *Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides T, Deliargyris EN*. Elevated interleukine-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2001;141:435–8.
32. *Prischendorf B, Mair J*. Cardiac disease. U: Thomas L, ur. Clinical laboratory Diagnostics. Use and Assessment of clinical Laboratory results. 1. izd. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998:116–7.
33. *Jakob G, Mair J, Vorderwinkler KP i sur.* The clinical significance of cyclic guanosine monophosphate determination in urine to diagnose heart failure. Clin Chem 1994;40:96–100.
34. *Missov E, Calzolari C, Pau B*. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. Circulation 1997;96:2953–8.
35. *Del Carlo CH, O Connor CM*. Cardiac troponins in congestive heart failure. Am Heart J 1999;138:646–53.
36. *Jongasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM i sur.* Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. J Clin Invest 1996;97:2370–6.

# LAPAROSKOPSKA KIRURGIJA KOD AKUTNE OZLJEDE TRBUHA

## LAPAROSCOPIC SURGERY IN ACUTE ABDOMINAL TRAUMA

ŽELJKO BUŠIĆ, KREŠIMIR MARTIĆ, IGOR STIPANČIĆ, TONI KOLAK, BOŽO LONČAR, DOMAGOJ LEMAC, VLATKA BUŠIĆ*

**Deskriptori:** Ozljede trbuha – dijagnostika, kirurgija; Laparoskopija; Slezena – ozljede; Jetra – ozljede

**Sažetak.** Primjena laparoskopije u akutnoj ozljedi trbuha sve je učestalija u zadnjih nekoliko godina. Ova metoda u rukama iskusnih laparoskopskih kirurga pruža mogućnost izravnog pregleda trbušne šupljine, utvrđivanje točnog mjesta i opsega ozljede i omogućava brzu odluku o potrebnom liječenju. Prema navodima iz literature laparoskopska metoda kod akutne ozljede trbuha pokazala se kao sigurna i točna metoda za utvrđivanje dijagnoze s mogućnošću laparoskopskog liječenja uz izbjegavanje nepotrebne laparotomije. Laparoskopija se kod akutnih ozljeda trbuha uglavnom rabi u dijagnostici, rjeđe kao terapijska metoda. U ovom radu prikazujemo svoja početna iskustva s dijagnostičkom i terapijskom laparoskopijom od 1. 1. 2003. do 31. 3. 2004. god., s naglaskom na mogućnosti terapijske primjene. Ukupno je učinjeno 79 hitnih laparoskopskih zahvata od čega 7 laparoskopskih eksploracija i zahvata zbog akutnih ozljeda abdomena. U 3 ozljeđenika nakon eksploracije nije bilo potrebe za daljnjim zahvatom, u 1 ozljeđenika učinjeno je laparoskopsko zaustavljanje krvarenja ozlijeđene slezene, a u preostala 3 ozljeđenika zbog težih ozljeda jetre ili slezene III–IV stupnja učinjena je konverzija u otvoreni kirurški zahvat. U svojoj grupi nismo imali ozljede drugih trbušnih organa. Prema našim početnim iskustvima laparoskopsko liječenje kod akutnih ozljeda trbuha s ozljedom jetre i slezene ograničeno je na ozljede jetre I–III. stupnja i ozljede slezene I–II. stupnja, dok kod većih ozljeda treba učiniti konverziju u otvoreni zahvat.

**Descriptors:** Abdominal injuries – diagnosis, surgery; Laparoscopy; Spleen – injuries; Liver – injuries

**Summary.** In the past few years, laparoscopy has been increasingly used in patients with acute abdominal trauma. This metod in experienced hands enables direct eye visualisation of abdominal cavity, ensures accurate and early diagnosis and leads to prompt decision on the therapy. Reviewing the literature, laparoscopy in acute abdominal trauma is a safe and accurate procedure to yield diagnosis, enable laparoscopic interventions and help avoid unnecessary laparotomy. In acute abdominal trauma, laparoscopy is mostly used as a diagnostic method, not so often as a therapeutic method, but an expanding range of therapeutic interventions is available. We show our early results with diagnostic and therapeutic laparoscopy from January 1st 2003 to March 31st 2004, stressing therapeutic laparoscopy. We performed 79 laparoscopic explorations in patients with diagnosis of acute abdomen. 7 of them were explored because of acute abdominal trauma. In 3 patients there was no need for intervention after laparoscopic exploration, in 1 patient we electrocoagulates smaller bleeding from the spleen and in other 3 patients we made conversion to open surgery procedure, because of III–IV grade liver or spleen injury. In our group we didn't have injuries of any other internal abdominal organs. Laparoscopic treatment of acute abdominal trauma with spleen or liver injury is applicable in I–III grade liver injury and I–II grade spleen injury, while in greater injuries it is necessary to make conversion to laparotomy.

Liječ Vjesn 2006;128:285–287

* **Odjel za abdominalnu kirurgiju II, KB Dubrava, Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.; doc. dr. sc. Igor Stipančić, dr. med.; dr. sc. Toni Kolak, dr. med.; mr. sc. Božo Lončar, dr. med.); **Katedra za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Krešimir Martić, dr. med.), **Klinika za Kirurgiju, KB Dubrava** (Domagoj Lemac, dr.med.); Vlatka Bušić, cand. med.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Bušić, dr. med., Klinička bolnica Dubrava, Klinika za kirurgiju, Odjel za Abdominalnu kirurgiju II, Avenija Gojka Šuška 6,10 000 Zagreb

Primljeno 29. travnja 2004., prihvaćeno 24. listopada 2005.

Primjena dijagnostičke i terapijske laparoskopije u abdominalnoj kirurgiji zadnjih nekoliko godina dobiva sve veću važnost. U literaturi se opisuje kao pouzdana dijagnostička metoda kod akutne ozljede trbuha.[1–12] U zadnjih nekoliko godina sve češće se opisuje kao terapijska metoda u liječenju akutnih ozljeda trbuha s manjom pojavom komplikacija i boljim estetskim učinkom liječenja u odnosu na otvorenu laparotomiju.[5,6,9,11,13–17] Ova metoda u rukama iskusnih laparoskopskih kirurga omogućuje da pregledamo trbušnu šupljinu nakon ozljede i jasno vidimo mjesto i opseg mogućih ozljeda. U više radova objavljenih u zadnje 3 god. opisuje se primjena ove metode u dijagnostičke svrhe na većim serijama bolesnika, a najveća na 510 bolesnika.[1] Rabi se laparoskopski pristup u općoj anesteziji, premda je opisana i primjena u lokalnoj anesteziji.[1]

Objavljeni radovi upućuju na velik doprinos ove metode izbjegavanju nepotrebnih laparotomija i do 60% kod tupih te 78% kod penetrantnih ozljeda trbuha.[2] Nepotrebne laparotomije izbjegavaju se kako zbog nepostojanja ozljeda trbušnih organa, tako i zbog manjih ozljeda koje nije potrebno operativno liječiti, a koje nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi prije uvođenja ove metode. Također, primjenom ove metode moguće je operacijsko zbrinjavanje nekih vrsta ozljeda, od zaustavljanja manjih krvarenja do kompliciranijih zahvata na parenhimnim i šupljim organima.[5,6,9–11,14–17] Još nema usuglašenog stava i dovoljnog broja kliničkih slučajeva na osnovi kojih bi se utvrdile precizne indikacije za terapijsku primjenu ove metode, ali pregledom literature mogu se vidjeti osnovne smjernice i mogućnosti primjene.[3,5,6,9–11,14–20]

## Bolesnici i metode

Od 1. 1. 2003. do 31. 3. 2004. god. na Odjelu za abdominalnu kirurgiju II, KB Dubrava u Zagrebu učinjeno je 79 hitnih laparoskopskih zahvata. Od toga je bilo 7 hitnih laparoskopskih eksploracija kod ozljede trbuha, zadobivenih u prometnoj nesreći, od kojih je bilo 6 muških ozlijeđenika u dobi od 21 do 30 godina i jedna ženska ozlijeđenica u dobi od 16 godina.

Od 1. 1. 2003. god. počeli smo prospektivnu studiju u kojoj pratimo primjenu laparoskopske metode u dijagnostici i liječenju akutnih ozljeda trbuha. Metoda je primijenjena samo kod bolesnika s akutnom ozljedom trbuha koji su bili hemodinamski stabilni, a postavila im se dijagnoza akutne ozljede trbuha na osnovi kliničkog pregleda (bolnost u trbuhu), laboratorijskih nalaza (pad u krvnoj slici, povišene vrijednosti transaminaza i sl.), radioloških snimke trbuha, nalaza ultrazvučnog pregleda trbuha (vidljiva ozljeda organa, slobodna tekućina u trbušnoj šupljini) i kompjutorizirane tomografije trbuha (vidljiva ozljeda organa, slobodna tekućina u trbušnoj šupljini).

Primijenili smo laparoskopski pristup u općoj anesteziji u dijagnostici i liječenju akutnih ozljeda trbuha. Prije operacije uvedeni su urinarni kateter i nazogastrična sonda svim ozlijeđenicima. Ozlijeđenici su bili u supinacijskom položaju. Operater je stajao s lijeve strane ozlijeđenika, prvi asistent je stajao s desne strane ozlijeđenika, a drugi asistent je stajao s lijeve strane ozlijeđenika lijevo od operatera. Instrumentarka je stajala s lijeve strane ozlijeđenika lijevo od drugog asistenta, a po potrebi i s desne strane ozlijeđenika. Incizija kože radi se suprapubično, u duljini od 1 cm. Rubovi kože se podignu s dvije Backhausove hvataljke te uvede Veressova igla. Nakon uvođenja Veressove igle upuhuje se $CO_2$ plin u trbušnu šupljinu do intraabdominalnog tlaka od 13 mmHg. Zatim se uvodi troakar promjera 12 mm i kroz njega laparoskop promjera 10 mm na koji je spojena endoskopska videokamera i vodič hladnog svjetla. Najprije se učini sustavna eksploracija svih trbušnih organa, ošita i područja male zdjelice. Zavisno od vrste i mjesta ozljede postavljana su po potrebi još najmanje 2 troakara od 5 mm i jedan od 12 mm.

## Rezultati

Kod 3 muška ozlijeđenika u komi s kraniocerebralnom ozljedom i ozljedom ekstremiteta učinjena je laparoskopska eksploracija trbuha. Kod dva ozlijeđenika nađen je manji hematom u mezenteriju, a kod jednog ozlijeđenika nađen je manji hematom trbušne stijenke. Hematomi nisi zahtijevali aktivno kirurško liječenje. Postavljen je abdominalni dren, koji je izvađen nakon 48 sati. Klinički pregled trbuha jedanput na dan u sljedećih 7 dana bio je uredan. Ozlijeđenici su liječeni u bolnici od 30 do 45 dana, ali na drugom odjelu zbog pridruženih ozljeda na tijelu. Kod otpusta klinički nalaz trbuha bio je uredan.

Kod 16-godišnje ozlijeđenice s ozljedom lica i obiju čeljusti, prijelomom potkoljenice, pneumotoraksom i prijelomom dvaju rebara, laparoskopskom eksploracijom trbuha nađena je ozljeda slezene I–II stupnja, što je laparoskopski riješeno elektrokoagulacijom i postavljanjem trake Surgicela (apsorptivni hemostatik – oxidized regenerated cellulose, Ethicon, Neuchatel, Švicarska) na mjestu krvarenja. U trbuh je postavljen dren koji je izvađen treći dan poslije operacije. Klinički pregled trbuha jedanput na dan tijekom 7 dana bio je uredan, a sedmi dan napravljen je ultrazvučni pregled trbuha, također uredna nalaza. Ozlijeđenica je ukupno liječena u bolnici 4 tj., ali zbog drugih pridruženih ozljeda na tijelu.

U jednog 23-godišnjeg ozlijeđenika eksploracija je učinjena nakon što su iscrpljene osnovne dijagnostičke mogućnosti, uključujući ultrazvučni pregled trbuha i kompjutoriziranu tomografiju trbuha kojima se u trenutku izvođenja pretraga nije našla ozljeda trbušnih organa, niti slobodna tekućina u trbuhu, a ozlijeđenik se žalio na bol u lijevome gornjem kvadrantu trbuha i postao je hipotenzivan. Kod ovog ozlijeđenika nađena je ozljeda slezene III–IV. stupnja s jakim krvarenjem. Nakon bezuspješnog pokušaja laparoskopske splenektomije, učinjena je konverzija i otvorena splenektomija. Postavljen je dren u trbuh, koji je izvađen treći dan nakon operacije. Kontrolni ultrazvučni pregledi trbuha učinjeni su peti i deseti dan nakon operacije uredna nalaza. Ozlijeđenik je otpušten doma deseti dan nakon operacije.

Kod dva hemodinamski stabilna ozlijeđenika kod kojih je ultrazvučnim pregledom trbuha dokazana slobodna tekućina perisplenično i u zdjelici, učinjena je laparoskopska eksploracija i dijagnosticirana ozljeda jetre III–IV. stupnja. Pokušana je laparoskopska hemostaza i biliostaza, ali smo zbog veličine ozljede i jakog krvarenja učinili konverziju i otvorenu hemostazu i biliostazu. Kod oba ozlijeđenika postavljen je u trbuh dren koji je izvađen treći dan nakon operacije. Kontrolni ultrazvučni pregledi trbuha učinjeni su kod oba ozlijeđenika peti dan nakon operacije i nalazi su bili uredni. Ultrazvučni pregled trbuha ponovljen je na dan otpusta iz bolnice kod oba ozlijeđenika; kod jednog ozlijeđenika dvanaesti dan, a kod drugog četrnaesti dan nakon operacije, također uredna nalaza.

## Rasprava

S obzirom na to da se radi o početnim rezultatima od 1. 1. 2003. do 31. 3. 2004. god., nemamo velik broj slučajeva da

bismo sa sigurnošću mogli donositi zaključke o konačnoj vrijednosti laparoskopije kod akutnih ozljeda trbuha. Naši rezultati na ovoj maloj skupini ozlijeđenika usporedivi su s objavljenim radovima.[1–3,5,7–13]

U 3 od 7 slučaja eksploracijom nije nađena ozljeda trbušnih organa te nije bilo potrebe za daljnjim zahvatom, što je u skladu s literaturom gdje se navodi da udio negativnih laparotomija iznosi i do 60% kod tupih ozljeda trbuha.[2] Prema literaturi i našim rezultatima ozljede slezene I–II. stupnja i ozljede jetre I–III. stupnja mogu se liječiti laparoskopskom metodom, primjenom fibrinskog ljepila, koagulacijom ili šivanjem ozlijeđenog organa.[1,9,10,13,15,20] U literaturi je opisana i laparoskopska splenektomija kod rupture slezene nakon tupe ozljede trbuha.[15] Kod jednog našeg ozlijeđenika s ozljedom slezene I–II. stupnja učinili smo laparoskopsku elektrokoagulaciju i postavili traku Surgicela na mjesto ozljede. Kod jednog ozlijeđenika s ozljedom slezene III–IV. stupnja i dva ozlijeđenika s težom ozljedom jetre III–IV. stupnja morali smo učiniti konverziju u otvoreni kirurški zahvat. Takvi su podaci u skladu s podacima iz literature.[1,5,9,12,20]

U nekim radovima spominju se i rupture žučnog mjehura kod ozljede trbuha, koje se mogu liječiti laparoskopskom kolecistektomijom ili laparoskopskim šivanjem žučnog mjehura.[9,21]

U literaturi se opisuje i laparoskopsko liječenje kod ozljede šupljih organa.[10,11,13,17,19] Kod ozljeda tankog i debelog crijeva može doći do krvarenja iz seroze, kontuzije ili perforacije stijenke. Laparoskopki se mogu zaustaviti manja krvarenja, a opisani su i slučajevi šivanja manjih perforacija tankog i debelog crijeva. Najveći opisani defekt iznosio je 5 cm, koji je ušiven linearnim staplerom.[19] To upućuje na velike mogućnosti koje ova metoda omogućava. Mi nismo imali slučajeve perforacije šupljih organa uzrokovane akutnom traumom.

Laparoskopski zahvati na gušterači su rijetki, pa tako i liječenje akutne ozljede laparoskopskim pristupom. Laparoskopija je kod gušterače uglavnom zastupljena kod odstranjivanja manjih benignih tumora, a kod ozljeda laparoskopski se može intervenirati kod ozljeda I–II. stupnja.[9] Mi nismo imali takvih slučajeva.

Ozljede ošita često su vezane uz strijelne i ubodne rane u području donjeg dijela toraksa i gornjeg dijela trbuha. Bitno je naglasiti da se ozljede ošita često previde pa poslije mogu dovesti do komplikacija. Kod tupih ozljeda trbuha može se previdjeti perforacija crijeva i ozljeda ošita, što se ovom metodom može izbjeći. Laparoskopski otkrivene ozljede ošita laparoskopski se liječe šivanjem ili, kod manjih ozljeda, s pomoću želatinoznog matriksa koji se stavlja na ozljedu i dovodi do cijeljenja.[4,6,16]

Na osnovi podataka iz literature i vlastitih iskustava može se zaključiti da laparoskopska metoda ima ulogu u dijagnostici akutnih ozljeda trbuha.[1–13] Također laparoskopski se mogu zbrinuti manje ozljede jetre (I–III. stupanj), slezene (I–II. stupanj) i ošita.[1,4,6,8–10,13,15,20] Početni rezultati kod ozljeda šupljih organa, većih ozljeda slezene, ozljeda gušterače, kao i urogenitalnog sustava obećavaju, ali su potrebni dodatni radovi kako bismo nedvojbeno ispitali učinkovitost ove metode.[1,3,9,10,13–15,17–19]

## LITERATURA


1. *Udwadia TE*. Diagnostic laparoscopy. Surg Endosc 2004;18:6–10.
2. *Riemann JF*. Diagnostic laparoscopy. Endoscopy 2003;35:43–47.
3. *McQuay N jr, Britt LD*. Laparoscopy in the evaluation of penetrating thoracoabdominal trauma. Am Surg 2003;69:788–791.
4. *Leppaniemi A, Haapiainen R*. Occult diaphragmatic injuries caused by stab wounds. J Trauma 2003;55:646–650.
5. *McKinley AJ, Mahomed AA*. Laparoscopy in a case of pediatric blunt abdominal trauma. Surg Endosc 2002;16:358.
6. *Simon RJ, Rabin J, Kuhls D*. Impact of increased use of laparoscopy on negative laparotomy rates after panetrating trauma. J Trauma 2002;53: 297–302.
7. *Karnanm US, Reddy KR*. Diagnostic laparoscopy: an update. Endoscopy 2002;34:146–153.
8. *Schwaitzberg SD*. Diagnostic laparoscopy. Semin Laparosc Surg 2002; 9:10–23.
9. *Gorecki PJ, Cottam D, Angus LD, Shaftan GW*. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for trauma: a technic of safe and systematic exploration. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2002;12:195–198.
10. *Meyer L, Kluge J, Marusche F, Zippel R, Gastinger I*. The importance of laparoscopy in blunt abdominal trauma. Zentralbl Chir 2002;127: 533–537.
11. *Branicki FJ*. Abdominal Emergencies: Diagnostic and Therapeutic Laparoscopy. Surg Infect (Larchmt) 2002;3:269–282.
12. *Majewski W*. Diagnostic laparoscopy for the acute abdomen and trauma. Surg Endosc 2000;14:930–937.
13. *Agresta F, De Simone P, Bedin N*. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: a single center 10-year experience. J Surg Laparoscop Soc 2004;8:25–30.
14. *Matsui Y, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Yoshimura K, Terai A*. Traumatic bladder rupture managed successfully by laparoscopic surgery. Int J Urol 2003;10:278–280.
15. *Basso N, Silecchia G, Raparelli L, Pizzuto G, Picconi T*. Laparoscopic splenectomy for ruptured spleen: lessons learned from a case. J Laparoendosc Ady Surg Tech A 2003;13:109–112.
16. *Bhayani SB, Grubb RL 3rd, Andriole GL*. Use of gelatin matrix to rapidly repair diaphragmatic injury during laparoscopy. Urology 2002;60:514.
17. *Kaiser AM, Katkhouda N*. Laparoscopic management of the perforated viscus. Semin Laparosc Surg 2002;9:46–53.
18. *Tagaya N, Kasama K, Suzuki N i sur*. Laparoscopic resection of the pancreas and review of the literature. Surg Endosc 2003;17:201–206.
19. *Yamamoto A, Ibusuki K, Koga K, Taniguchi S, Kawano M, Tanaka*. Laparoscopic repair of colonic perforation associated with colonoscopy: use of passing sutures and endoscopic linear stapler. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2001;11:19–21.
20. *Carrillo EH, Reed DN jr, Gordon L, Spain DA, Richardson JD*. Delayed laparoscopy facilitates the management of biliary peritonitis in patients with complex liver injuries. Surg Endosc 2001;15:319–322.
21. *Contini S, Rubini P*. Gallbladder injury in blunt abdominal trauma. Surg Endosc 2001;15:757.

**Pregledi**
**Reviews**

# CERVIKOGENA PROPRIOCEPTIVNA VRTOGLAVICA: ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA S POSEBNIM NAGLASKOM NA MANUALNU TERAPIJU

## CERVICOGENIC PROPRIOCEPTIVE VERTIGO: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND THERAPY WITH SPECIAL EMPHASIS ON MANUAL THERAPY

VJEKOSLAV GRGIĆ*

**Deskriptori:** Vrtoglavica – dijagnostika, patofiziologija, liječenje; Cervikalna kralježnica – patofiziologija; Propriocepcija

**Sažetak.** Cervikalni proprioceptivni sustav (CPS) koji se sastoji od mehanoreceptora malih zglobova vratne kralježnice, mehanoreceptora hvatišta vratnih mišića i ligamenata, mišićnih vretena smještenih u dubokim kratkim mišićima vratne kralježnice i senzitivnih vlakana koja povezuju vratne proprioceptore s neuronima stražnjih rogova kralježnične moždine, ima bitnu ulogu u održavanju ravnoteže tijela. CPS je, putem tractusa spinovestibularisa, povezan s vestibularnim jezgrama. Kliničke i neurofiziološke su studije pokazale da funkcionalne smetnje i/ili organska oštećenja CPS-a uzrokuju istovjetne simptome kao i vestibularne bolesti: vrtoglavicu, nistagmus i smetnje ravnoteže. Disfunkcija (funkcionalna blokada) kraniocervikalnih zglobova najčešći je uzrok cervikogene proprioceptivne vrtoglavice (CPV). Stalna napetost čahure blokiranog zgloba podražuje mehanoreceptore kojima su osigurane zglobne čahure. Pojačana aktivnost mehanoreceptora rezultira konfuzijom u vestibularnom sustavu. Naime, impulsi iz blokiranih kraniocervikalnih zglobova ne poklapaju se s impulsima iz vestibularnog osjetila i drugih senzoričkih sustava koji sudjeluju u održavanju ravnoteže tijela. Neusklađenost impulsa rezultira neadekvatnom vestibulo-spinalnom i vestibulo-okularnom reakcijom, što se očituje vrtoglavicom i nistagmusom. Hiperaktivnost mehanoreceptora kraniocervikalnih zglobova uzrokuje i smetnje u refleksnoj regulaciji tonusa posturalnih mišića, što se očituje »općom nestabilnošću«. Poznavanje CPV-a kao zasebnoga kliničkog entiteta važno je s dijagnostičkog i terapijskog aspekta. Budući da je riječ o perifernome vestibularnom poremećaju koji je još uvijek nepoznat širemu krugu liječnika, u članku su opisane etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika i terapija CPV-a s posebnim naglaskom na manualnu terapiju.

**Descriptors:** Vertigo – diagnosis, physiopathology, therapy; Cervical vertebrae – physiopathology; Proprioception

**Summary.** Cervical proprioceptive system (CPS) consisting of mechanoreceptors of cervical intervertebral joints, mechanoreceptors of neck muscles and ligament's insertions, muscle spindles located in deep short muscles of cervical spine and sensitive fibers connecting neck's proprioceptors with neurons of cornu posteriori of spinal cord, plays an essential part in maintaining bodily balance. CPS, via tractus spinovestibularis, is connected to vestibular nuclei. Clinical and neurophysiological studies have shown that functional disorders and/or organic lesions of CPS cause identical symptoms as vestibular diseases: vertigo, nystagmus and balance disorders. Dysfunction (functional blockade) of craniocervical joints is the most frequent cause of cervicogenic proprioceptive vertigo (CPV). The constant tension of the capsule of a blocked joint irritates mechanoreceptors protecting the joint's capsules. The increased activity of mechanoreceptors results in confusion of vestibular system. That is, the impulses from the blocked craniocervical joints do not correspond to the impulses from the vestibular organ and other sensory systems that take part in maintaining bodily balance. The disharmony of impulses results in an inadequate vestibulo-spinal and vestibulo-ocular reaction manifesting as vertigo and nystagmus. Hyperactivity of craniocervical mechanoreceptors also causes disturbances in reflex regulation of postural muscle tonus manifesting as »general instability«. Knowledge of CPV as a separate clinical entity is important from diagnostical and therapeutical aspect. As it concerns a peripheral vestibular disorder still unknown to a wider circle of physicians, the article describes etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy of CPV with special emphasis on manual therapy.

Liječ Vjesn 2006;128:288–295

Vrtoglavica (iluzija pokreta) može biti posljedica poremećaja u bilo kojem dijelu vestibularnog sustava.[1–6] Vestibularni sustav čine: vestibularno osjetilo smješteno u labirintu unutrašnjeg uha, vestibularni živac, vestibularne jezgre smještene u moždanom deblu, vestibularni putovi i kortikalni senzorički centri.[4,7] Glavne su zadaće vestibularnog sustava: održavanje ravnoteže tijela, orijentacija u prostoru, regulacija držanja glave i stabilizacija pogleda.[4] Vrtoglavica nastaje kada nisu usklađeni impulsi iz različitih dijelova vestibularnog sustava uključujući i impulse iz drugih senzoričkih sustava koji sudjeluju u održavanju ravnoteže tijela.[1–6] Naime, u održavanju ravnoteže tijela važni su i impulsi iz vidnog, slušnog, taktilnog i proprioceptivnog sustava.[6] S

* **Privatna liječnička ordinacija** (Vjekoslav Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10 000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr

Primljeno 7. travnja 2005., prihvaćeno 11. siječnja 2006.

aspekta proprioceptivnog sustava najvažniji su pak impulsi koji u vestibularne jezgre pristižu iz vratnih proprioceptora.[3–7] Zahvaljujući cervikalnomu proprioceptivnom sustavu (CPS), osobe s uništenim labirintom (destruktivni procesi; ozljede) mogu održati ravnotežu tijela.[1–3,8,9] Glavni simptomi koji upućuju na bolesti vestibularnog sustava jesu vrtoglavica, nistagmus i smetnje ravnoteže.[1–6] Međutim, pokazalo se da funkcionalne smetnje (disfunkcija) i/ili organska oštećenja CPS-a mogu uzrokovati istovjetne simptome kao i vestibularne bolesti.[1–3,10–19] Cervikogena proprioceptivna vrtoglavica (CPV) zaseban je klinički entitet koji spada u periferne vestibularne poremećaje.[1–3] Riječ je o kliničkom entitetu koji je još uvijek nepoznat širemu krugu liječnika te se brojni bolesnici s CPV-om, zbog neprepoznatoga cervikalnog uzroka, liječe pod dijagnozom »psihogenog poremećaja« (psihogena vrtoglavica, anksioznost, depresija), što ne dovodi do izlječenja bolesnika.[1–3] Cilj je članka opisati etiopatogenezu, kliničku sliku, dijagnostiku i terapiju CPV-a s posebnim naglaskom na manualnu terapiju.

## Etiopatogeneza CPV-a

CPS čine: mehanoreceptori malih zglobova vratne kralježnice, mehanoreceptori hvatišta vratnih mišića i ligamenata, mišićna vretena smještena u dubokim kratkim mišićima vratne kralježnice i senzitivna vlakna koja povezuju vratne proprioceptore s neuronima stražnjih rogova kralježnične moždine.[1–3,7,20–28] Pripadnost CPS-a vestibularnom sustavu i posljedično postojanje CPV-a dokazuju brojne kliničke i neurofiziološke studije, kao i rezultati fizikalne i manualne terapije u bolesnika s vrtoglavicom.[3,9,29–40] Neurofiziološki su pokusi pokazali da se podražaji iz malih zglobova vratne kralježnice, prije svega iz zglobova gornje cervikalne kralježnice (C0-C3), projiciraju u vestibularnim i okulomotoričkim jezgrama.[29–31] Od stanica stražnjeg roga vratnog dijela kralježnične moždine polazi tractus spinovestibularis koji prenosi propriocepcijske podražaje iz mišića i zglobova vratne kralježnice do vestibularnih jezgara.[7] Putem vestibulo-spinalnih i vestibulo-okularnih refleksa, a na temelju informacija iz osjetnih stanica labirinta, vidnih receptora i vratnih proprioceptora, neuroni vestibularnih jezgara usklađuju pokrete vratnih i očnih mišića te sudjeluju u kontroli napetosti čahura malih vratnih zglobova.[7] Električna stimulacija dubokih vratnih receptora uzrokuje devijaciju vertikalnog držanja.[41] Stimulacija istih receptora vibracijskim podražajima uzrokuje prividno naginjanje glave i prividan pomak vidnog polja.[42] Neurofiziološka i elektromiografska ispitivanja su pokazala da mehanoreceptori gornjih vratnih zglobova imaju snažan refleksni utjecaj na tonus mišića kralježnice i udova.[1–3,9,22,31,39,43–45] Organska oštećenja CPS-a, primjerice poprečna sekcija subokcipitalnih mišića i kirurška lezija korjenova C1-C3, uzrokuju cervikogenu ataksiju.[9,39,43] Aplikacija lokalnog anestetika u subokcipitalne strukture uzrokuje prolaznu cervikogenu ataksiju zbog privremenog prekida prijenosa propriocepcijskih impulsa.[38] Lokalna anestezija stražnje-bočnih vratnih struktura uzrokuje prolazno povišenje tonusa ekstenzora iste strane i smanjenje tonusa ekstenzora suprotne strane tijela. Posljedični mišićni disbalans očituje se nestabilnošću, devijacijom hoda i tendencijom padu.[38,44]

### *Disfunkcija kraniocervikalnih (K/C) zglobova*

Disfunkcija, tj. reverzibilna blokada pokreta K/C zglobova (K/C zglobovi obuhvaćaju zglobove C0/C1 i C1/C2; s funkcionalnog aspekta K/C zglobovi obuhvaćaju i zglobove C2/C3), najčešći je uzrok CPV-a.[1–3,14,15,17,18,25,37] Stalna napetost čahure blokiranog zgloba podražuje mehanoreceptore kojima su čahure osigurane.[1–3,25,46] Pojačana aktivnost mehanoreceptora rezultira konfuzijom u vestibularnome sustavu. Naime, impulsi iz blokiranih K/C zglobova ne poklapaju se s impulsima iz vestibularnog osjetila i drugih senzoričkih sustava koji sudjeluju u održavanju ravnoteže tijela. Neusklađenost impulsa rezultira neadekvatnom vestibulo-spinalnom i vestibulo-okularnom reakcijom, što se očituje vrtoglavicom i nistagmusom. Zbog hiperaktivnosti mehanoreceptora nastaju i smetnje u refleksnoj regulaciji tonusa posturalnih mišića, što se očituje »općom nestabilnošću«.[1–3,9,37,38,44] Disfunkcija gornjih cervikalnih zglobova može izazvati vrtoglavicu i izravnim utjecajem na protok kroz vertebralne arterije (VA).[1–3,25,47] Naime, kod K/C disfunkcije petlje VA ne mogu kompenzirati fiziološko istezanje vertebralnih žila tijekom rotacijskih pokreta.[1–3,25,47] Prekomjerno istezanje VA uzrokuje smetnje perfuzije u opskrbnom području vertebralne i bazilarne arterije što se očituje simptomima vertebrobazilarne insuficijencije (VBI) (vrtoglavica, mučnina, slabost, nistagmus, tinitus, nagluhost, promuklost).[10,48–51] Pokazalo se da su najčešći uzroci cervikalne disfunkcije degenerativne promjene, kronično statičko-dinamičko preopterećenje kralježnice te ozljede glave i vrata uključujući i trzajne ozljede (whiplash injury).[1,3,52–63] Vrtoglavica i smetnje ravnoteže česte su u bolesnika s degenerativnim promjenama koje mogu izazvati vrtoglavicu na tri načina: izravnim pritiskom na VA, putem CPS-a i mehanizmom istezanja VA.[1–3,64–66] Posttraumatska vrtoglavica često je posljedica posttraumatske disfunkcije[1–3,9,13,67] koja može biti primarni uzrok ili jedan od uzroka posttraumatske vrtoglavice (disfunkcija+posttraumatska benigna paroksizmalna pozicijska vrtoglavica=BPPV; disfunkcija+organska oštećenja CPS-a; disfunkcija+organska oštećenja vestibularnog sustava; disfunkcija+posttraumatska Ménièreova bolest).[58,67–72]

## Karakteristike CPV-a

CPV ima karakteristična obilježja.[1–3] Tipični su kraći napadaji vrtoglavice koju bolesnici najčešće opisuju kao »nesvjestica, mantanje ili zanošenje«. Nenadani napadaji mogu srušiti bolesnika ako na vrijeme ne zadrži uspravni položaj.[3] Zbog poremećaja u refleksnoj regulaciji mišićnog tonusa, brojni bolesnici s cervikalnom disfunkcijom imaju teškoće koje ne opisuju kao vrtoglavicu (engl. vertigo) nego kao: »opća slabost, nedostatak ravnoteže, propadanje, nesigurnost, opća nestabilnost« (engl. dizziness). U nekih bolesnika prevladavaju smetnje tipa nesvjestice, a u drugih tipa opće nestabilnosti. CPV je rijetko rotacijskog tipa.[3] Ako je posrijedi rotacijski tip CPV-a, vrtoglavica nikada nije takvog intenziteta kao u bolesnika s Ménièreovom bolešću.[1–3] Bolesnici najčešće ne mogu precizirati smjer vrtnje. CPV može biti praćena tinitusom, otalgijom, osjećajem pritiska u uhu i reverzibilnim smetnjama sluha.[1–3;73–76] Vegetativna je reakcija česta (mučnina, tahikardija, znojenje, tjeskoba) zbog brojnih anatomskih veza između vestibularnog i autonomnog sustava.[1–7] Tipično je da određeni pokreti i položaji glave i vrata provociraju napadaje proprioceptivne vrtoglavice.[1–3] Napadaji se najčešće javljaju kod pokreta glave u blokiranom smjeru, tj. u trenutku kada pokret dosegne blokirani zglob i dodatno podraži zglobne receptore.[3] Zbog poremećaja u refleksnoj regulaciji mišićnog tonusa, stajanje i hod često prati neugodan osjećaj nestabilnosti i nedostatne ravnoteže. Statičko-dinamičko opterećenje vratne kralježnice stimulira aktivnost mehanoreceptora blokiranih zglobova

i time potencira subjektivne teškoće.[1–3] Zbog osjećaja da će »izgubiti ravnotežu i pasti« psihička je nadgradnja česta u bolesnika s CPV-om (reaktivna depresija, anksioznost), no ona ne isključuje cervikalnu disfunkciju kao primaran poremećaj u tih bolesnika.[3]

## Dijagnostika CPV-a

Dijagnoza CPV-a postavlja se na temelju: anamneze, kliničke slike, općeg pregleda, otoneurološkog pregleda, radiološkog pregleda i manualnoga funkcionalnog pregleda (tablica 1).[1–3;13,15,17,18,76–83] U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti druge uzroke vrtoglavice.[1–6,9,84,85] Tijekom uzimanja anamneze važno je ustrajati na opisu subjektivnih teškoća. Naime, poznato je da istodobno može postojati više uzroka vrtoglavice (primjerice, Ménièreova bolest+CPV+BPPV).[1–3] Važno je također ispitati karakteristike radnog mjesta, navike, slobodne aktivnosti, sportske aktivnosti i uzeti podatke o ozljedama. Istodobno postojanje cervikalnog, cervikocefalnog ili cervikobrahijalnog sindroma povećava vjerojatnost cervikalnog podrijetla vrtoglavice.[3,79] Inspekcijom je važno uočiti eventualne statičke poremećaje (skolioza, nejednake noge, kifoza, lordoza, kosa zdjelica, kosi vrat) koji pridonose nastanku cervikalne disfunkcije.[1–3]

*Otoneurološki pregled*

Otoneurološki pregled obuhvaća: ispitivanje prostorne ravnoteže (pokus po Rombergu, pokus hodanja, pokus ispruženih ruku), ispitivanje nistagmusa, elektronistagmografiju (ENG) i audiometrijsko ispitivanje.[3–6] Nedostatna prostorna ravnoteža može se objektivizirati kraniokorpografijom (CCG), posturografijom i dinamičkom posturografijom.[6,79–83] Kliničkim pregledom treba ispitati postojanje, karakteristike i podrijetlo nistagmusa (spontani, pogledni, položajni, cervikogeni).[1–6,16,17,28,48,49,86,87] Cervikogeni proprioceptivni nistagmus jest »conditio sine qua non« u bolesnika s CPV-om.[3] Može se ispitati u sjedećem i ležećem položaju bolesnika.[3–6] Osim proprioceptivnog podrijetla, cervikogeni nistagmus može biti i vaskularnog podrijetla.[1–6] Uzroci vaskularnog ni-

Tablica 1. *Cervikogena proprioceptivna vrtoglavica (CPV): dijagnostički algoritam*
Table 1. *Cervicogenic proprioceptive vertigo (CPV): diagnostic algorithm*

| | |
|---|---|
| CPV ima karakteristična obilježja/<br>CPV has specific characteristics; | tipični su kraći napadaji vrtoglavice tipa »nesvjestice, mantanja ili zanošenja«; CPV je rijetko rotatornog tipa; smetnje u refleksnoj regulaciji mišićnog tonusa očituju se »općom nestabilnošću«; proprioceptivna vrtoglavica može biti popraćena tinitusom i reverzibilnim smetnjama sluha; česta je vegetativna i psihička reakcija/;<br>the short attacks of vertigo known as »faintig-fit, lightheadedness, unsteadiness« are typical; CPV is rarely of a rotating type; disturbances of reflex regulation of muscle tonus are manifested as »general instability«; proprioceptive vertigo could be accompanied by tinnitus and reversible hearing disturbances; vegetative and psychic reaction is frequent; |
| cervikalna disfunkcija, prije svega disfunkcija u regiji kraniocervikalnog i cervikotorakalnog prijelaza, najčešći je uzrok CPV-a/<br>cervical dysfunction, above all dysfunction in craniocervical and cervicothoracic transitional region, is the most common cause of CPV; | dijagnoza disfunkcije temelji se na manualnom funkcionalnm pregledu; nedostatna zglobna igra (»joint play«) klinički je dokaz disfunkcije/<br>diagnosis of dysfunction is based on a manual functional examination; inadequate »joint play« is a clinical evidence of the dysfunction; |
| stare i/ili svježe ozljede glave i vrata (»whiplash injury«) važan su podatak iz anamneze/<br>old and/or recent head and neck traumas (»whiplash injury«) are important date from anamnesis; | posttraumatska vrtoglavica često je posljedica posttraumatske disfunkcije/<br>post-traumatic vertigo is often a consequence of a post-traumatic dysfunction; |
| inspekcijom je važno uočiti eventualne statičke poremećaje koji pridonose nastanku disfunkcije/<br>by inspection, it is important to notice possible static disorders contributing to the development of the dysfunction; | zglobovi u regiji kraniocervikalnog i cervikotorakalnog prijelaza balansiraju (Co/C1) i kompenziraju (C6-Th1) statičke poremećaje iz distalnih segmenata tijela što s vremenom, zbog statičko-dinamičkog preopterećenja, rezultira disfunkcijom/<br>joints located in craniocervical and cervicothoracic transitional region balance (Co/C1) and compensate (C6-Th1) static disorders of distal bodily segments which with time, because of static-dynamic overload, result in dysfunction; |
| otoneurološki pregled: objektivizacija nedostatne prostorne ravnoteže i nistagmusa; elektronistagmografija/<br>otoneurological examination: objectivisation of insufficient spacial balance and nystagmus; electronystagmography; | diferencijacija centralnih i perifernih vestibularnih poremećaja; CPV spada u periferne vestibularne poremećaje/<br>differentiation of central and peripheral vestibular disorders; CPV belongs to peripheral vestibular disorders; |
| cervikogeni proprioceptivni nistagmus jest »conditio sine qua non« u bolesnika s CPV-om/<br>cervicogenic proprioceptive nystagmus is »conditio sine qua non« in patients with CPV; | cervikogeni proprioceptivni nistagmus ima neharmoničan karakter, nastaje tijekom rotacije glave i vrata bez vremena latencije i ima dekrešendo karakter/<br>cervicogenic proprioceptive nystagmus has disharmonic character; it occurs during the head and neck rotation without latency time and it has decrescendo character; |
| test ispruženih ruku prema Hautantu/<br>stretched arms test according to Hautant; | pozitivan test u određenim položajima glave i vrata (rotacija, inklinacija, reklinacija) upućuje na cervikalni čimbenik (disfunkcija, degenerativne promjene, vertebralne arterije)/<br>positive test during certain head and neck positions (rotation, inclination, reclination) points to a cervical factor (dysfunction, degenerative changes, vertebral arteries); |
| doplersonografski pregled vertebralnih arterija/<br>doppler sonography of vertebral arteries; | smetnje protoka u određenim položajima glave i vrata, prije svega kod rotacije i reklinacije, upućuju na cervikalni kompresivni čimbenik (disfunkcija i/ili degenerativne promjene)/<br>disturbances on blood flow during certain head and neck positions, above all during rotation and reclination, point to cervical compressive factor (dysfunction and/or degenerative changes); |
| radiološki pregled: standardne i funkcionalne snimke vratne kralježnice; transbukalne snimke kraniocervikalne regije/<br>radiological examination: general and functional imaging of cervical spine; transbuccal imaging of craniocervical region; | promjene fiziološke zakrivljenosti (alordoza) i/ili položajnih odnosa među pojedinim kralješcima, česte su kod disfunkcije; funkcionalne snimke: ograničena segmentna pokretljivost najčešće je posljedica disfunkcije i/ili degenerativnih promjena/<br>changes in physiological curvature (alordosis) and/or positional relationship among certain vertebrae, are frequent in case of dysfunction; functional imaging: limited segmental mobility is the most frequent consequence of dysfunction and/or degenerative changes. |

stagmusa jesu bolesti VA[4,5] (ateroskleroza, stenoza, okluzija, malformacije) i/ili degenerativne promjene vratne kralježnice koje pritišću vertebralne žile (cervikalni kompresivni čimbenik). [1–3,17,76] Stražnje-bočni osteofiti, hipertrofični uncinatusi, hipertrofične spondilartrotske promjene i lateralna hernijacija diska najčešće pritišću VA.[1–3,25] Posljedične smetnje perfuzije u opskrbnom području vertebralne i bazilarne arterije očituju se simptomima VBI.[3–5] ENG daje informacije o karakteristikama i podrijetlu nistagmusa.[1–6] Cervikogeni proprioceptivni nistagmus ima neharmoničan karakter, nastaje tijekom rotacije glave bez vremena latencije i ima dekrešendo karakter.[1–3] Nistagmus vaskularnog podrijetla nastaje u položaju maksimalne rotacije glave s vremenom latencije od nekoliko sekunda do tri minute i ima krešendo karakter.[1–3] Kombinacija proprioceptivnog, vaskularnog i kompresivnog čimbenika česta je u bolesnika starije dobi (cervikalna disfunkcija+degenerativne promjene+ateroskleroza VA). Dodatne pretrage pomažu u dijagnozi uzroka vrtoglavice: standardne, funkcionalne i kose snimke vratne kralježnice, snimke K/C prijelaza, EEG, doplersonografija VA i bazilarne arterije, CT i/ili MRI vratne kralježnice, CT i/ili MRI mozga, evocirani potencijali moždanog debla, oftalmološki pregled.[1–6]

*Radiološki pregled*

Standardne snimke vratne kralježnice pomažu u dijagnozi cervikalnog uzroka vrtoglavice: promjene fiziološke zakrivljenosti, degenerativne promjene, posttraumatske promjene, prirođene malformacije.[1–3,25,88,89] Smanjena lordoza česta je u bolesnika s disfunkcijom.[65] Transbukalne snimke omogućuju bolju analizu K/C regije: promjene položajnih odnosa kod disfunkcije, bazilarna impresija, asimilacija atlasa, asimilacija više kralježaka, nesrasli dens (os odontoideum), atlanto-aksijalna nestabilnost.[4,25] Odnosi u i. v. prostorima mogu se bolje analizirati na kosim snimkama, a funkcija, tj. ograničena ili povećana segmentna pokretljivost, na funkcionalnim snimkama.[3,25] Za detaljniju analizu rabi se ciljani CT i/ili MRI vratne kralježnice.

*Doplersonografija*

Ultrazvučna doplersonografija najbolja je neinvazivna metoda za prikaz stenoza i okluzija VA te bazilarne arterije, kao i za ispitivanje hemodinamike u VB slijevu.[4,5] Color dopplerom i power duplexom (CDFI, PDFI) mogu se prikazati ekstrakranijalni i intrakranijalni dijelovi žila (stijenke, aterosklerotske promjene, suženja, hipoplazija, hemodinamika). Transkranijalnim doplerom (TCD) kojim se dobro prikazuju intrakranijalni dijelovi VB slijeva, mogu se ispitati hemodinamski parametri u različitim položajima glave i vrata (funkcionalni testovi) tj. dijagnosticirati cervikogene smetnje protoka (degenerativne promjene, cervikalna disfunkcija).[4,5] Funkcionalni vratni testovi, iako su prema nekim autorima rezultati mjerenja protoka u različitim položajima glave i vrata kontradiktorni,[90] važni su s gledišta manualne medicine.[91–96] Naime, u odnosu na uobičajene premanipulativne provokacijske testove za VA (De Kleynov test)[3,97] koji se obvezatno rabe u svrhu prepoznavanja rizičnih bolesnika za manualnu terapiju, doplersonografski pregled s funkcionalnim testovima daje znatno bolje i objektivnije informacije o »patološkom« utjecaju vratne kralježnice na protok kroz VA.[91–96] Stoga se u svrhu identifikacije rizičnih bolesnika za manualnu terapiju doplersonografski pregled s funkcionalnim testovima preporučuje kao najbolji »screening« test za VA.[91–95]

*Manualni funkcionalni pregled*

Dijagnoza disfunkcije postavlja se na temelju manualnoga funkcionalnog pregleda.[1–3,25] Riječ je o egzaktnom i standardiziranom pregledu kojim se ispituje zglobna igra (»joint play«) u malim zglobovima kralježnice.[1–3,25] Nedostatna zglobna igra klinički je dokaz disfunkcije.[1–3] Tehnika pregleda može se naučiti na odgovarajućim tečajevima.[3,98] Manualnim funkcionalnim pregledom, koji uključuje i tehnike slojevite palpacije, mogu se dijagnosticirati i refleksne promjene koje su karakteristične za disfunkciju: hiperalgijska kožna područja, mišićni spazam te mišićne i periostalne bolne točke.[1–3,25,46] Temeljem spoznaja o etiopatogenezi, karakteristikama, kliničkim simptomima i dijagnostičkim postupcima koji pomažu u dijagnozi cervikalnog uzroka vrtoglavice sastavili smo dijagnostički algoritam za CPV (tablica 1).

## Terapija CPV-a

Terapija CPV-a ovisi o stadiju bolesti (akutni ili kronični), popratnim simptomima (cervikalni, cervikocefalni, cervikobrahijalni sindrom), kliničkom nalazu (pokretljivost, bol, mišićni spazam), radiološkom nalazu, statusu VA, općem stanju bolesnika i dobi.[1–3,99,100] Terapija se sastoji od: medikamentne terapije,[4–6,99–101] imobilizacije,[99] fizikalne terapije,[33,78,81,102] vestibularne rehabilitacijske terapije,[103–105] kineziterapije,[99,100] masaže,[3,99,100] manualne terapije[1–3,98] i edukacije bolesnika.[3,105,99] Primjenjuju se antivertiginozni lijekovi, mišićni relaksansi, antireumatici i vazodilatatori.[4–6] U bolesnika s izraženom psihičkom reakcijom (tjeskoba, strah, uznemirenost) indicirani su psihotropni lijekovi (sedativi, anksiolitici, antidepresivi).[3,84,85] Primjena ovratnika[3,99,100,102] indicirana je u bolesnika u kojih pokreti vrata značajno pogoršavaju vertiginozne smetnje. To su prije svega bolesnici s cervikogenom vrtoglavicom vaskularnog i/ili kompresivnog podrijetla te bolesnici s organskim oštećenjima CPS-a. Primjena je ovratnika individualna.[99] Preporučuju se meki ovratnici koji se prilagođavaju obliku vratne kralježnice i koji ne priječe potpuno pokrete (inaktivitetna atrofija).[99] Treba ih nositi ponajprije noću tijekom spavanja,[102] no i danju ako pokreti vrata značajno pogoršavaju simptome VBI (izražena vrtoglavica i nestabilnost, tendencija padu, iznenadni gubitak svijesti). Fizikalna terapija odgovara terapiji cervikalnog/cervikobrahijalnog sindroma.[99,100,102] Primjenjuju se toplinske procedure, krioterapija, interferentne i dijadinamske struje, TENS, ultrazvuk, masaža, trakcija i kineziterapija.[99,100,102] Postoje različite tehnike pasivne mobilizacije (McKenzie, Maitland) koje se primjenjuju u svrhu poboljšanja opsega pokreta vratne kralježnice.[99,100] Izometričke vježbe važne su u bolesnika koji nose ovratnik radi prevencije mišićne atrofije.[99] Vježbe istezanja i povećanja opsega pokreta preporučuju se u kroničnoj fazi bolesti.[99,100] U kroničnom stadiju najbolji se učinci postižu vježbanjem i manualnom terapijom.[100] Cilj vestibularne rehabilitacijske terapije (riječ je o različitim vježbama koje su razrađene prema uzroku vrtoglavice), jest smanjenje tegoba i osposobljavanje bolesnika za dnevne aktivnosti.[103–105] Bolesnicima s cervikogenom vrtoglavicom treba zabraniti ležanje na trbuhu budući da rotacijski položaj glave pogoršava protok kroz VA.[3] Važno je preporučiti spavanje na anatomskom jastuku koji se prilagođava obliku vratne kralježnice.[106]

*Manualna terapija*

Manualna terapija indicirana je i učinkovita u bolesnika s CPV-om.[1–3,12,13,15,34,37,67,75,77,78,107,108] Ona obuhvaća tehnike

mekih tkiva, tehnike mišićne relaksacije, mobilizacijske tehnike i manipulaciju.[1–3,98,109,110] Cilj manualne terapije u bolesnika s CPV-om jest deblokada zglobnih tijela i normalizacija pojačane aktivnosti mehanoreceptora. Odabir metode ovisi o dobi bolesnika, radiološkom nalazu, statusu VA i stadiju bolesti. U pripremi bolesnika za manipulaciju rabe se tehnike mekih tkiva i tehnike mišićne relaksacije te nespecifična i specifična mobilizacija.[1,3,98,110] Postizometrijska relaksacija vratnih mišića kombinirana s facilitirajućim i inhibirajućim djelovanjem pokreta očiju olakšava mobilizaciju.[1,3] Specifičnom/segmentnom mobilizacijom, koja poima mobilizacijske pokrete u smjerovima zglobne igre (translacija, distrakcija), postiže se znatno bolja segmentna pokretljivost nego klasičnom mobilizacijom.[1,3,110] Manipulacijom, tj. brzotrzajnim pokretom male snage i male amplitude postiže se promptna deblokada zglobnih tijela.[1,3,98,109,110] Moderna manualna medicina daje prednost nježnim mobilizacijskim tehnikama koje su učinkovite i sigurne u bolesnika s cervikalnom disfunkcijom. Ako nije uspostavljena funkcija specifičnom mobilizacijom, primjenjuje se manipulacija. Prije izvedbe manipulacije moraju biti zadovoljeni svi tehnički principi za manipulacijski impuls.[1,3] Kontraindikacije za manipulaciju u vratnoj regiji jesu: akutne artropatije, akutne frakture i dislokacije, rupture ligamenata, tumori, metastaze, instabilitet, teška osteoporoza, infekcije kostiju i zglobova, akutne ozljede mekih tkiva, mijelopatija, VBI vaskularne i/ili kompresivne etiologije, akutni radikularni sindrom, antikoagulantna terapija i prirođene malformacije (ankiloza, asimilacija atlasa, sinostoze, os odontoideum).[1–3, 98,111–113]

## Rasprava i zaključci

Iako cervikogena proprioceptivna vrtoglavica postoji kao zaseban klinički entitet [1–3,10–19,67,75,77,78,108] i jedan je od najčešćih oblika vrtoglavice,[1–3,109,110,114] još nije postignut konsenzus o tome entitetu među liječnicima. Naime, postojanje CPV-a osporavaju neki autori.[9] Svoje stajalište potkrjepljuju sljedećim argumentima: 1. postoji neobjašnjiva diskrepancija među bolesnicima s izraženom vrtoglavicom bez vratnog sindroma i bolesnika s izraženim vratnim sindromom bez vrtoglavice, 2. cervikogeni se nistagmus može naći u više od 50% zdravih osoba[87] i 3. nemogućnost potvrde dijagnoze specifičnim testovima.[9] Međutim, navedeni argumenti koji govore protiv postojanja CPV-a neodrživi su. Diskrepancija među bolesnicima s izraženom vrtoglavicom bez vratnog sindroma i bolesnika s izraženim vratnim sindromom bez vrtoglavice odnosi se samo na određene bolesnike. Prema našim iskustvima i iskustvima drugih autora[76,115] popratni vratni sindrom karakterističan je za bolesnike s CPV-om koji, osim disfunkcije u K/C regiji, istodobno imaju disfunkciju i u regiji cervikotorakalnog (C/TH) prijelaza. Naime, lokalna i/ili prenesena bol i refleksne promjene koje su karakteristične za disfunkciju i koje se klinički očituju bolnim sindromom,[1–3] znatno su opsežnije i izraženije u bolesnika s disfunkcijom u regiji C/TH prijelaza nego u bolesnika s disfunkcijom u K/C regiji.[1–3,46] Razlog tomu jest znatno veće inervacijsko područje distalnih cervikalnih živaca u odnosu na inervacijsko područje proksimalnih živaca (segmentna inervacija).[3,4,7,46] U svojih smo bolesnika s CPV-om, osim disfunkcije u K/C regiji, uočili značajnu učestalost disfunkcije u regiji C/TH prijelaza. Obje su regije predilekcijska mjesta za funkcionalne smetnje.[3] Bitno poboljšanje vrtoglavice nakon deblokade zglobova u regiji C/TH prijelaza upućuje na to da je disfunkcija u regiji C/TH prijelaza također važna u etiopatogenezi CPV-a. Što se tiče cervikogenog nistagmusa koji je, prema jednoj studiji,[87] nađen u više od 50% zdravih ispitanika, treba istaknuti da se dijagnoza CPV-a ne temelji samo na postojanju cervikogenog nistagmusa nego i na drugim kliničkim pokazateljima (tablica 1). U posljednje vrijeme više autora upozorava na važnu ulogu manualne medicine u otorinolaringologiji budući da disfunkcija K/C zglobova uzrokuje brojne simptome iz domene te specijalnosti (vrtoglavica, smetnje ravnoteže, otalgija, tinitus, smetnje sluha, disfonija).[28,34,48,73,110,116] U dijagnostici CPV-a vrlo je važan manualni funkcionalni pregled kojim se može ispitati segmentna pokretljivost. Nedostatna zglobna igra klinički je dokaz disfunkcije.[1–3] Pokreti zglobne igre dokazani su i radiološki.[3] Pokazalo se da je manualni funkcionalni pregled vrlo pouzdan u detekciji ograničene segmentne pokretljivosti u vratnoj regiji.[117] Refleksna zbivanja u koži karakteristična za disfunkciju mogu se dokazati i instrumentalnim putem, tj. mjerenjem kožnog otpora i/ili temperature kože u bolnim područjima.[1,3] Učinkovitost manualne terapije u bolesnika s cervikalnom disfunkcijom koja se, ovisno o razini i raširenosti disfunkcije, može očitovati cervikalnim, cervikocefalnim, cervikovestibularnim i/ili cervikobrahijalnim sindromom,[3,109,110,114] dokazuje više kliničkih studija.[118–121] Pokazalo se da je manualna terapija učinkovita, ne samo u bolesnika s CPV-om, nego i u bolesnika s mješovitim oblicima vrtoglavice te u bolesnika s Ménièreovom bolešću.[1–3,12] Naime, cervikalna disfunkcija može refleksnim putem pridonijeti nastanku hidropsa labirinta koji je dokazani uzrok Ménièreove vrtoglavice.[3,122,123] Cervikalna disfunkcija može biti primarni uzrok ili jedan od uzroka posttraumatske vrtoglavice.[3,13,35,67] U bolesnika s težim ozljedama, manualna terapija indicirana je tek nakon smirenja akutne faze, tj. šest tjedana nakon ozljede.[3] Ozbiljne komplikacije manualne terapije o kojima se raspravlja u literaturi poglavito su vezane za vratnu kralježnicu (disekcija VA, inzult u VB području, kompresija medule, hernijacija diska, ozljeda atlanto-aksijalnog zgloba, prijelom kralješka).[4,124–131] Incidencija ozbiljnih komplikacija manualne terapije u vratnoj regiji općenito je niska.[111,132–136] U bolesnika koje su liječili članovi Švicarskog udruženja za manualnu medicinu tijekom 1989. godine (anketirano je 680 tadašnjih članova) ona je iznosila 1 slučaj na 400.000 manipulacija.[132,133] Prema izvješćima drugih autora, koji su analizirali sveukupni broj komplikacija u vratnoj regiji, incidencija neuroloških komplikacija iznosila je od 1 do 3 slučaja na milijun manipulacija.[136,137] Nasuprot tomu jest izvješće kalifornijskih neurologa o 56 bolesnika s VB inzultom nakon cervikalne manipulacije koje se temelji na dvogodišnjem istraživanju neuroloških komplikacija u bolesnika koje su liječili tamošnji kiropraktičari. Autori zaključuju da je moždani udar posljedica kiropraktičarskih zahvata budući da je nastao neočekivano u intervalu do 24 sata nakon manipulacije u cervikalnoj regiji.[129] U članku se raspravlja o težini kliničke slike, no nema podataka o manipulacijskoj tehnici koja je dovela do neželjenih incidenata.[129] Činjenica da se nakon manipulacija u vratnoj regiji događaju neželjeni incidenti, potaknula je stručne udruge iz domene manualne terapije i njihove članove da se ozbiljnije pozabave tim problemom. Temeljem analize pojedinačnih slučajeva i objavljenih studija u kojima se na sveobuhvatan način analiziraju komplikacije manualne terapije, može se zaključiti da su incidentne situacije nastale ponajprije zbog nemara terapeuta.[111,112,125] Pokazalo se da su komplikacije u vratnoj regiji prije svega posljedica neprepoznatnih kontraindikacija za manualnu terapiju, neadekvatnog odabira tehnike te grubih i nestručno izvedenih zahvata.[3,111,112,125] Budući da su VB in-

cidenti nastali najčešće nakon rotatornih zahvata u položaju reklinacije glave,[3,111] brojni protokoli i preporuke iz domene manualne terapije preporučuju izbjegavanje takvih zahvata.[98,113,131,138–141] Naime, grubi i nestručni rotatorni zahvati u K/C regiji mogu rezultirati prignječenjem VA s disekcijom njezine stijenke i inzultom u VB opskrbnom području.[3,111] Osim toga, grubi rotatorni zahvati u regiji C/TH prijelaza, izvedeni u položaju reklinacije glave, mogu uzrokovati naglo istegnuće i oštećenje VA na mjestu ulaza u koštani kanal vratne kralježnice (C6) s popratnom tromboembolijom.[3,111] Incidenciju komplikacija u vratnoj regiji treba promatrati i s aspekta različite izobrazbe i stručnosti izvršitelja manualne terapije.[1,3,98] Naime, manipulacije na kralježnici, osim liječnika, prakticiraju i druge struke, tj. fizioterapeuti, osteopati, kiropraktičari i brojni laički terapeuti.[1,3,98, 109,110] Europski stručnjaci za manualnu medicinu smatraju da su manipulacije na kralježnici isključivo u domeni liječnika budući da su samo liječnici u situaciji da, temeljem široke medicinske izobrazbe, postave korektnu dijagnozu i isključe kontraindikacije za manualnu terapiju.[1,98] Prema našim iskustvima, manualna terapija koju prakticiramo po principima manualne medicine,[1,3,25,98,109,110] učinkovita je i sigurna u bolesnika s cervikalnom disfunkcijom. Tijekom 20-godišnje prakse u manualnoj medicini nismo zabilježili komplikacije nakon manipulacije u vratnoj regiji ni u jednog bolesnika. Zaključno, nepobitna je činjenica da cervikogena proprioceptivna vrtoglavica, koja je najčešće uzrokovana cervikalnom disfunkcijom, postoji kao zaseban klinički entitet. Budući da se dijagnoza cervikalne disfunkcije temelji na manualnom funkcionalnom pregledu, nameće se kao imperativ uključivanje supspecijalista manualne medicine u liječnički tim koji se bavi vrtoglavicom. Manualna terapija indicirana je i učinkovita u bolesnika s CPV-om. Ozbiljne komplikacije manualne terapije u cervikalnoj regiji mogu se izbjeći ako su prije zahvata isključene kontraindikacije za manipulaciju, odabrana je adekvatna tehnika i zahvat je, s tehničkog aspekta, izveden lege artis.

## LITERATURA


1. *Grgić V*. Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj, Zagreb: Naklada Fran; 2000; 235–76.
2. *Grgić V*. Cervikogena vrtoglavica. Fiz Med Rehab 1998;15(1–2):43–51.
3. *Lewit K*. Manuelle Medizin. 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1997, str. 422–43.
4. *Poeck K*. Neurologija. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000, str. 279–284.
5. *Demarin V*. Priručnik iz neurologije. Bjelovar: Prosvjeta; 1998, str. 117–32.
6. *Bumber Ž*. Otorinolaringologija. 1. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004, str. 57–101.
7. *Kahle W*. Živčani sustav i osjetila. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1996, str. 334–55.
8. *Hatano GY*. The role of cervical input in vestibular compensation. Nippon Jibiinkoka Gakkai, 1996;99(9):1176–84.
9. *Brandt T, Bronstein AM*. Cervical vertigo. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:8–12.
10. *Hulse M*. Differential diagnosis of vertigo in functional cervical vertebrae joint syndromes and vertebrobasilar insufficiency. HNO 1982; 30(12):440–6.
11. *Hulse M*. Disequilibrium caused by a functional disturbance of the upper cervical spine. Clinical aspects and differential diagnosis. Man Med 1983;1:18–23.
12. *Lewit K*. Disturbed balance due to lesions of the cranio-cervical junction. J Orthop Med 1998;3:58–61.
13. *Galm R, Rittmeister M, Schmitt E*. Vertigo in patients with cervical spine dysfunction. Eur Spine J 1998;7(1):55–8.
14. *Seifert K*. Peripheral vestibular vertigo and functional disorders of the craniovertebral joint. HNO 1987;35(9):363–71.
15. *Hulse M, Partsch CJ, Wolff HD*. The acute cervical vertigo under otologic and osteopathic view. Laryngol Rhinol Otol 1975;54(3):263–7.
16. *Hulse M, Partsch CJ*. Cervical nystagmus as related to vertebral receptors. HNO 1976;24(8):268–71.
17. *Reicke N*. Vertebrogenic dizziness: etiology and differential diagnosis. Fortschr Med 1978;96(38):1895–902.
18. *Scherer H*. Neck-induced vertigo. Arch Otorhinolaryngol 1985;Suppl 2: 107–24.
19. *Norre ME*. Neurophysiology of vertigo with special reference to cervical vertigo. A review. Acta Belgica Medica Physica 1986;9(3):183–94.
20. *Wyke BD*. Articular neurology. Physiotherapy 1972;58:94–9.
21. *Wyke BD*. Articular neurology and manipulative therapy. U: Aspects of manipulative therapy. Proceedings of multidisciplinary international conference of manipulative therapy. Melbourne: 1979;61–72.
22. *Wyke BD*. Neurology of the cervical spine joints. Physiotherapy 1979; 65:72–6.
23. *Wyke BD*. The neurology of joints: A review of general principles. Clin Rheum Dis 1981;7(1):223–9.
24. *Richmond F*. The sensorium: Receptors of neck muscles and joints. U: Peterson B, Richmond F. ur. Control of head movement. New York:Oxford University Press; 1988;49–62.
25. *Dvorak J, Dvorak V*. Manuelle Medizin, Diagnostik. 4. izd., Stuttgart-New York: Thieme; 1994;34–69.
26. *Cooper S, Daniel PM*. Muscle spindles in man: their morphology in the lumbricals and the the deep muscles of the neck. Brain 1963;86:563–86.
27. *Richmond FJR, Bakker DA*. Anatomical organization and sensory receptor content of soft tissues surrounding upper cervical vertebrae in the cat. J Neurophysiol 1982;48:49–61.
28. *Reker U*. Function of proprioceptors of the cervical spine in the cervico-ocular reflex. HNO 1985;33(9):426–9.
29. *Fredrikson JM, Schwarz D, Komhuber HH*. Convergence and interaction of vestibular and deep somatic afferents upon neurons in the vestibular nuclei of the cat. Acta Oto-Laryng (Stockh.) 1965;61:168–88.
30. *Maeda M*. Neck influences on the vestibulo-ocular reflex arc and the vestibulo-cerebellum. Progr Brain Res 1979;50:551–9.
31. *Hirosaka O, Maeda M*. Cervical effect on abducens motoneurones and their interaction with the vestibulo-ocular reflex. Exp Brain Res 1973; 18:512–3.
32. *Hozawa J*. Peripheral vestibular disorder of cervical origin. Adv Otorhinolaryngol 1979;25:156–60.
33. *Odkvist I, Odkvist LM*. Physiotherapy in vertigo. Acta Otolaryngol 1988;Suppl 455:74–6.
34. *Hulse M, Holzl M*. The efficiency of spinal manipulation in otorhinolaryngology. A retrospective long-term study. HNO 2004;52(3):227–34.
35. *Norre ME*. Neurophysiology of vertigo with special reference to cervical vertigo. Clinical aspects and differential diagnosis. Man Med 1983; 1:18–23.
36. *Abrahams VC, Falchetto S*. Hind leg ataxia of cervical origin and cervico-lumbar spinal interactions with a supratentorial pathway. J Physiol 1969;203:435–47.
37. *Fitz-Ritson D*. Neuroanatomy and neurophysiology of the upper cervical spine. U: Vernon H., ur. The upper cervical syndrome: Chiropractic diagnosis and treatment. Balthimore:Williams & Wilkins; 1988;48–85.
38. *De Jong PTVM, de Jong JMBV, Cohen B. i sur*. Ataxia and nystagmus induced by injection of local anesthetics in the neck. Ann Neurol 1977;1:240–6.
39. *Igarashi M, Miyata H, Alford BR, Wright WK*. Nystagmus after experimental cervical lesions. Laryngoscope 1972;82:1609–21.
40. *Peterson BW, Goldberg J, Bilotto G*. Cervicocollic reflex: its dynamic properties and interaction with vestibular reflexes. J Neurophysiol 1985; 54:90–109.
41. *Wapner S, Werner H, Chandler KA*. Experiments on sensory-tonic field theory of perception. J Exp Psychol 1951;42:341–5.
42. *Biguer B, Donaldson IML, Hein A*. Neck muscle vibration modifies the representation of visual motion and direction in man. Brain 1989;111: 1405–24.
43. *Manzoni D, Pompeiano O, Stampacchia G*. Cervical control of posture and movements. Brain Res 1979;169:615–9.
44. *Barre JA*. Sur une syndrome sympathique cervical posterieur et sa cause frequent: l'arthrite cervicale. Rev Neurol 1926;45:1246–53.
45. *Sato A*. The somato-sympathetic reflexes: their physiological and clinical significance. National Institute of neurological and Communicative Disorders and Stroke: 1975;15:163–72.
46. *Grgić V*. Pseudoradikularni sindromi. Fiz Med Rehabil 1998;15(3–4): 3–10.
47. *Fielding JW*. Cinneroentgenography of the normal cervical spine. J Bone Jt Surg 1977;6:1280–2.
48. *Kunnasmaa KTT, Thiel HW*. Vertebral artery syndrome – a review of the literature. J Orthop Med 1994;16(1):17–20.
49. *Lewit K*. Vertebral and basilar artery insufficiency and the cervical spine. Cesk Neurol 1968;31(1):7–11.
50. *Lewit K*. Vertebral artery insufficiency and the cervical spine. Br J Geriatr Pract 1969;6:37–44.
51. *Lewit K*. Clinical picture and diagnosis of vertebral artery insufficiency. J Manual Med 1991;6:190–3.

52. *Fitzgerald DC*. Head trauma: hearing loss and dizziness. J Trauma 1996;40(3):488–96.
53. *Said J, Izita A, Gonzales A*. Tinnitus and post-traumatic vertigo-a review. Int Tinnitus J 1996;2:145–50.
54. *Fischer AJ, Verhagen WI, Huygen PL*. Whiplash injury. A clinical review with emphasis on neuro-otological aspects. Clin Otolaryngol 1997;22(3): 192–201.
55. *Claussen CF, Claussen E*. Neurootological contributions to the diagnostic follow-up after whiplash injury. Acta Otolaryngol 1995;Suppl 520(1):53–6.
56. *Otte A, Ettlin TM, Fierz L*. Cerebral findings following cervical spine distortion caused by acceleration mechanism (whiplash injury). Schweiz Rundsch Med Prax 1996;85(36):1087–90.
57. *Mallinson AI, Longridge NS*. Dizziness from whiplash and head injury: differences between whiplash and head injury. Am J Otol 1998;19(6): 814–8.
58. *Davies RA,Luxon LM*. Dizziness following head injury: a neuro-otological study. J Neurol 1995;242(4):222–30.
59. *Kortschot HW, Osterveld WJ*. Otoneurologic disorders after cervical whiplash trauma. Orthophäde 1994;23(4):275–7.
60. *Gimse R, Tjell C, Bjorgen IA*. Disturbed eye movements after whiplash due to injuries to the posture control system. J Clin Exp Neuropsychol 18(2):178–86.
61. *Hinoki M*. Vertigo due to whiplash injury: a neurootological approach. Acta Otolaryngol 1985;Suppl 419:9–29.
62. *Gray LP*. Extra-labyrinthine vertigo due to cervical muscle lesions. J Laryngol 1956;70:353–61.
63. *Toglia JU*. Acute flexion-extension injury of the neck. Neurology 1976;26:808–14.
64. *Rzewnicki I*. The examination of vestibular system in patients with degenerative changes of the cervical spine. Otolaryngol Pol 1995;49(4): 332–8.
65. *Mayer B, Rieden K, Mende U*. Importance of the general radiograph of the cervical spine in vertigo and pathologic proprioceptive cervical nystagmus. Laryngol Rhinol Otol 1985;64(6):300–3.
66. *Strek P, Reron E, Maga P*. A possible correlation between vertebral artery insufficiency and degenerative changes in the cervical spine. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998;255:437–40.
67. *Fitz Ritson D*. Assessment of cervicogenic vertigo. J Manipul Physiol Ther 1991;14(3):193–8.
68. *Katsarkas A*. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): idiopathic versus posttraumatic. Acta Otolaryngol 1999;119(7):745–9.
69. *Furman JM, Cass SP*. Benign paroxysmal positional vertigo. N Engl J Med 1999;341:1590–6.
70. *Paparella MM, Mancini F*. Trauma and Ménière's syndrome. Laryngoscope 1983;93(8):1004–12.
71. *Lehrer JF, Poole DC*. Post-traumatic Ménière's syndrome. Laryngoscope 1984;94(1):129–31.
72. *Conrad B, Aschoff JC*. Trauma as the cause of Ménière's disease. Nervenarzt 1976;47(1):49–50.
73. *Bernal Sprekelsen M, Hormann K, Weh L*. Sudden hearing loss and the cranio-cervical junction. Ann Otorhinolaryngol Ibero Am. 1990;17(4): 353–68.
74. *Weh L, Hormann K, Frohlke O*. Sudden deafness and biometric function analysis of the cervical spine. Z Orthop 1988;126(5):539–46.
75. *Hulse M*. Cervicogenic hearing loss. HNO 1994;42(10):604–13.
76. *Elies W*. Cervical vertebra-induced hearing and equilibrium disorders. Recent clinical aspects. HNO 1984;32(12):485–93.
77. *Wrisley DM, Sparto PJ, Whitney SL, Furman JM*. Cervicogenic dizziness: a review of diagnosis and treatment. J Orthop Sports Phys Ther 2000;30(12):755–66.
78. *Biesinger E*. Diagnosis and therapy of vertebrogenic vertigo. Laryngol Rhinol Otol 1987;66(1):32–6.
79. *Karlberg M, Persson L, Magnusson M*. Reduced postural control in patients with chronic cervicobrachial pain syndrome. Gait Posture 1995; 3:241–9.
80. *Karlberg M, Johansson R, Magnusson M*. Dizziness of suspected cervical origin distinguished by posturographic assessment of human postural dynamics. J Vestib Res 1996;6:37–47.
81. *Karlberg M, Magnusson M, Malmstrom EM*. Postural and symptomatic improvements after physiotherapy in patients with dizziness of suspected cervical origin. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:874–82.
82. *Alund M, Ledin T, Odkvist L*. Dynamic posturography among patients with common neck disorders. J Vest Res 1993;3:383–9.
83. *Asai M, Watanable Y, Ohashi N, Mizukoshi K*. Evaluation of vestibular function by dynamic posturography and other equilibrium examinations, Acta Otolaryngol 1993;Suppl 504:120–4.
84. *Brandt T, Huppert D, Dieterich M*. Phobic postural vertigo: recognition and treatment. Br Med J 1995;311:489–91.
85. *Furman JM, Jacob RG*. Psychiatric dizziness. Neurology 1997;48: 1161–6.
86. *Moser M, Simon H*. Nystagmus as an objective assessment of the cervical syndrome and its treatment. HNO 1977;25(8):265–8.
87. *Norre M, Stevens A*. Cervical nystagmus and functional disorders of the cervical column. Acta Otorhinolaryngol Belg 1976;30(5):457–67.
88. *Ruszkowski I. i sur*. Ortopedija, 4. izd. Zagreb: Jumena; 1990, str. 171–179.
89. *Jajić I, Jajić Z*. Rentgenska dijagnostika reumatskih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2001, str. 137–145.
90. *Mitchell J, Keene D, Dyson C, Harvey L, Pruvey C, Phillips R*. Is cervical spine rotation, as used in the standard vertebrobasilar insufficiency test, associated with a measureable change in intracranial vertebral artery blood flow. Man Ther 2004;9(4):220–7.
91. *Haynes MJ*. Vertebral arteries and cervical movement: Doppler ultrasound velocimetry for screening before manipulation. J Manipul Physiol Ther 2002;25(9):556–67.
92. *Rossiti S, Volkmann R*. Changes of blood flow velocity indicating mechanical compression of the vertebral arteries during rotation of the head in the normal human measured with transcranial Doppler sonography. Arq Neuropsiquiatr 1995;53(1):26–33.
93. *Haynes M, Milne N*. Color duplex sonographic findings in human vertebral arteries during cervical rotation. J Clin Ultrasound 2001;29(1): 14–24.
94. *Mitchell JA*. Changes in vertebral artery blood flow following normal rotation of the cervical spine. J Manipul Physiol Ther 2003;26(6): 347–51.
95. *Zaina C, Grant R, Johnson C, Dansie B, Taylor J, Spyropolous P*. The effect of cervical rotation on blood flow in the contralateral vertebral artery. Man Ther 2003;8(2):103–9.
96. *Arnold C, Bourassa R, Langer T, Stoneham G*. Doppler studies evaluating the effect of a physical therapy screening protocol on vertebral artery blood flow. Man Ther 2004;9(1):13–21.
97. *Thiel H, Rix G*. Is it time to stop functional pre-manipulation testing of the cervical spine? Man Ther 2005;10(2):154–8.
98. *Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T*. Manuelle Medizin, Therapie. 3. izd., Stuttgart New York: Thieme; 1997;224–247.
99. *Dubravica M*. Načela fizikalne terapije u liječenju cervikobrahijalnog sindroma. Medix 2002;8(41/42)201–2.
100. *Nikolić T*. Konzervativno liječenje degenerativnih bolesti vratne kralješnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. Zagreb, 20. svibnja 2005;25–27.
101. *Bracher ES, Almeida CI, Almeida RR, Duprat AC,Bracher CB*. A combined approach for the treatment of cervical vertigo. J Manipul Physiol Ther 2000;23(2):96–100.
102. *Jajić I*. Specijalna fizikalna medicina. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1991, str. 21–28.
103. *Cohen H*. Vestibular rehabilitation improves daily life function. Am J Occup Ther 1994;48:919–25.
104. *Shepard NT, Telian SA, Smith-Wheelock M, Raj A*. Vestibular and balance rehabilitation therapy. Ann Otol Rhinol laryngol 1993;102: 198–205.
105. *Keiem RJ, Cook M, Martini D*. Balance rehabilitation therapy. Laryngoscope 1992;102:1302–7.
106. *Grgić V*. Kako pomoći pacijentu u odabiru jastuka? Liječničke novine 1998;136:46–7.
107. *Hinoki M, Kada Y*. Neurological studies on vertigo due to whiplash injury. Equilibrium Res 1971;Suppl 1:5–29.
108. *Mahlsedt K, Westhoffen J, Konig K*. Therapy of functional disorders of the craniovertebral joints in vestibular diseases. Laryngorhinootologie 1992;71(5):246–50.
109. *Eder M,Tilscher H*. Chirotherapie, Stuttgart: Hippokrates; 1987;206–27
110. *Neumann HD*. Manuelle medizin. 4. izd. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1995, str. 89–93.
111. *Assendelft WJJ, Bouter LM, Knopschild PG*. Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature. J Fam Pract 1996;42:475–80.
112. *Gatterman MI*. Complications of and contraindications to spinal manipulative therapy. U: Gatterman MI, ur. Chiropractic treatment of spine-related disorders. Baltimore: Williams & Wilkins;1990, str. 55–69.
113. *Gatterman MI*. Standards of practice relative to complications and contraindications to spinal manipulative therapy. J Can Chiropractic Assoc 1991;35(4):232–6.
114. *Tilscher H*. Das obere Zervikalsyndrom. Zschr Orth Grenzgeb 1977; 6:112.
115. *Mager JA, Pesl J, Koutenska V, Stransky F*. Function of affected cervical spine in head injuries. Rozhl Chir 1989;68(6):431–8.
116. *Ernest A, Seidl RO, Todt I*. Mode-of-action of manual medicine in the cervical spine. HNO 2003;51(9):759–68.
117. *Humphreys BK, Delahaye M, Peterson CK*. An investigation into the validity of cervical spine motionpalpation using subjects with congenital block vertebrae as a »gold standard«. Musculoskelet Disord 2004; 5(1):19.
118. *Bronfort G, Assendelft WJ, Evans R, Haas M*. Efficacy of spinal manipulation for chronic headache: a systematic review. J Manipul Physiol Ther 2001; 27(7):457–66.

119. *Hurwitz EL, Aker PD, Adams AH, Meeker WC*. Manipulation and mobilization of the cervical spine. A systematic review of the literature. Spine 1996;21(15):1746–56.
120. *Cassidy JD, Lopes AA, Yong-Hing K*. The immediate effect of manipulation versus mobilization on pain and range of motion in the cervical spine: A randomized controlled trial. J Manipul Physiol Ther 1992; 15:570–5.
121. *Koes BW, Bouter LM*. Randomized clinical trial of manipulative therapy and physiotherapy for persistent back and neck complaints: results of one year follow up. Br Med J 1992;304:601–5.
122. *Lewit K*. Meniere's disease and cervical spine. Rev Czech Med 1961; 7:129–39.
123. *Lewit K*. Meniere'sche Krankheit und die Halswirbelsäule. U: Wirbelsäule in Forschung and Praxis, Bd 26. Stuttgart: Hippokrates; 1963, str. 92–100.
124. *Shekelle PG, Coulter I*. Cervical spine manipulation: summary report of a systematic review of the literature and a multidisciplinary expert panel. J Spinal Disord 1997;10:223–8.
125. *Malone DG, Baldwin NG, Tomecek FJ. i sur*. Complications of cervical spine manipulation therapy: 5-year retrospective study in a single-group practice. Neurosurg Focus 2002;13(6).
126. *Cortazzo JM, Tom KB*. Vertebral artery dissection following chiropractic manipulation. Am J Emerg Med 1998;16:619–20.
127. *Dvorak J, Kranzlin P, Muhlemann D. i sur*. Musculoskeletal complications. U: Haldeman S, ur. Principles and Practice of Chiropractic. Norwalk: Appleton & Lange; 1992;549–78.
128. *Kewalramani LS, Kewalramani DL, Krebs M. i sur*. Myelopathy following cervical spine manipulation. Am J Phys Med 1982;61:165–75.
129. *Lee KP, Carlini WG,McCormick GF. i sur*. Neurologic complications following chiropractic manipulation: a survey of California neurologists. Neurology 1995;1213–5.
130. *Schellhas KP, Latchaw RE, Wendling LR. i sur*. Vertebrobasilar injuries following cervical manipulation. JAMA 1980;244:1450–3.
131. *Terrett AGJ, Kleynhans AM*. Cerebrovascular complications of manipulation. U: Haldeman S, ur. Principles and practice of chiropractic, 2. izd. Norwalk: Appleton&Lange;1992;579–98
132. *Dvorak J, Orelli F*. How dangerous is manipulation of the cervical spine? Case report and results of a survey. Manual Med 1985;2:1–4.
133. *Dvorak J, Loustalot D*. Frequency of complications of manipulation of the spine. A survey among the members of the Swiss Medical Society of Manual Medizine. Eur Spine J 1993;3:136–9.
134. *Haynes MJ*. Stroke following cervical manipulation in Perth. Chiropractic J Aust 1994;24:42–6.
135. *Michaeli A*. Reported Occurence and nature of complications following manipulative physiotherapy in South Africa. Aust Physiother 1993;39:309–15.
136. *Gutmann G*. Verletzungen der Arteria vertebralis durch manuelle Therapie. Manu Med 1983;21:2–14.
137. *Henderson DJ, Cassidy JD*. Vertebral artery syndrome. Part A: vertebrobasilar accidents associated with cervical manipulations. U: Vernon H, ur. Upper cervical syndrome: chiropractic diagnosis and treatment. Baltimore: Williams&Wilkins; 1988;194–206.
138. Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Manuelle Medizin: Zur Verhütung der Zwischenfälle bei gezielter Handgriff-Therapie an der HWS. Manu Med 1979;17–53.
139. *Dvorak J, Baumgartner H, Burn L i sur*. Consensus and recommendations as to the side-effects and complications of manual therapy of the cervical spine. Manu Med 1991;6:117–8.
140. *Australian Physiotherapy Association*. Protocol for pre-manipulative testing of the cervical spine. Aust J Physiother 1988;34:97–100.
141. *Middleditch A*. The cervical spine-safe in our hands? Proceedings of the 11th International Congress of the World Confederation for Physical Therapy. London;1991;1779–81.


# UPOTREBA MAGNETSKE REZONANCIJE U DIJAGNOZI I PROGNOZI MULTIPLE SKLEROZE

## USE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

ROBERT ŽIVADINOV, JURAJ SEPČIĆ*

**Deskriptori:** Multipla skleroza – dijagnostika, patologija; Magnetska rezonancija – metode

**Sažetak.** Multipla skleroza autoimuna je bolest karakterizirana demijelinizacijom i gubitkom aksona. Konvencionalna magnetska rezonancija (MR) dopušta prikaz prostorne i vremenske razasutosti oštećenja u multiploj sklerozi ranije nego kliničkom procjenom. Šarenilo protokola konvencionalne magnetske rezonancije, uz povijest bolesti, danas se rutinski upotrebljava s ciljem točne dijagnoze i dugoročne prognoze bolesti. Oštećenja visokog intenziteta signala u T2-mjerenoj slici povezana su ponajprije s povećanim sadržajem vode u tkivima i ne razlikuju upalu od edema, drugih demijelinizacija, Wallerove degeneracije i gubitka aksona; dok, naprotiv, oštećenja obojena primjenom paramagnetskog kontrastnog sredstva – gadolinija u T1-mjerenoj slici odražavaju povećanu propusnost krvno-moždane barijere združenu s aktivnom upalom. Konvencionalna magnetska rezonancija nije dovoljno osjetljiva u otkrivanju nevidljivih oštećenja u »naizgled normalnoj bijeloj tvari« mozga i ne odlikuje se pouzdanim suodnosom s kliničkom procjenom invaliditeta. Brojna istraživanja, međutim, pokazuju da ta mjerenja mogu poboljšati točnost dijagnoze i prognoze multiple skleroze. U posljednje vrijeme uvedene su tehnike nekonvencionalne magnetske rezonancije – *magnetization transfer imaging*, *diffusion-weighted imaging, diffusion-tensor imaging,* spektroskopska magnetska rezonancija i funkcionalna magnetska rezonancija. U nekim studijama procijenjena je atrofija mozga i kralježnične moždine, volumen oštećenja nižeg intenziteta signala u T1-mjerenoj slici. Te nove tehnike magnetske rezonancije omogućuju ne samo sigurniju dijagnozu, već testiranjem opsega i težine

* **Buffalo Neuroimaging Analysis Center, The Jacobs Neurological Institute and Baird MS Research Center, Department of Neurology, School of Medicine and Biomedical Sciences University Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA** (prof. dr. sc. Robert Živadinov, dr. med.), **Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka** (prof. emeritus Juraj Sepčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. emeritus J. Sepčić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska, e-mail: juraj.sepcic@ri.t-com.hr

Primljeno 4. kolovoza 2005., prihvaćeno 27. travnja 2006.

gubitka tkiva u oštećenjima, kao i u bijeloj i sivoj tvari živčane osi normalnog izgleda – u vremenu nastupa KIS-a – mogu biti i od prognostičke važnosti. Ove su tehnike moćno i nenasilno sredstvo istraživanja različitih patoloških podloga oštećenja i mikroskopskih promjena u živčanome tkivu. Dodatna kratkoročna i dugoročna prospektivna istraživanja poželjna su radi još boljeg utvrđivanja njihove dijagnostičke i prognostičke vrijednosti u multiploj sklerozi.

**Descriptors:** Multiple sclerosis – diagnosis, pathology; Magnetic resonance imaging – methods

**Summary.** Multiple sclerosis is an autoimmune disease characterized by demyelination and axonal loss. Conventional magnetic resonance imaging allows the demonstration of spatial and temporal dissemination of multiple sclerosis lesions earlier than is possible from clinical assessments. A variety of conventional magnetic resonance imaging protocols, in conjunction with clinical assessment, are now routinely used to increase the accuracy of diagnosis and long-term prognosis of multiple sclerosis. T2-weighted hyperintense lesions are related primarily to increased water content and thus cannot distinguish between inflammation, edema, demyelination, Wallerian degeneration, and axonal loss, whereas the contrast gadolinium-enhanced lesions on T1-weighted images reflect increased blood-brain barrier permeability associated with active inflammatory activity. Conventional magnetic resonance imaging metrics are not sufficiently sensitive to detect invisible brain damage in the normal appearing brain tissue, and they do not show a reliable correlation with clinical measures of disability. However, numerous studies showed that they can improve accuracy in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. Recently, non-conventional magnetic resonance imaging techniques have been introduced to increase the accuracy of diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. Several studies have used brain atrophy, T1-hypointense lesion volume, magnetization transfer imaging, diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy to test whether the extent and severity of tissue loss in lesions and in normal appearing gray and white matter at the time of clinically isolated syndrome may have diagnostic and prognostic value. These magnetic resonance imaging techniques represent a powerful tool to non-invasively study different pathological substrates of lesions and microscopic tissue changes. Additional short- and long-term prospective studies are requested to establish their value in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis.

Liječ Vjesn 2006;128:295–309

Multipla skleroza (MS) upalna je bolest središnjega živčanog sustava (SŽS) koju karakteriziraju demijelinizacija i gubitak aksona, a točni imunopatogeni mehanizmi nastajanja i progresije bolesti su nepoznati. U posljednja dva desetljeća magnetska rezonancija (MR) postala je najvažnija laboratorijska dijagnostička i kontrolna metoda za MS.[1–3] Štoviše, MR je pet do deset puta preciznija u procjeni nastajanja i toka bolesti od kliničkih podataka.[4] Osjetljivost T2-mjerenih slika u otkrivanju oštećenja u MS, uz T1-mjerene slike obojene primjenom gadolinija (Gd), što odražava propusnost krvno-moždane barijere (KMB) poremećenu upalom, omogućuje prikaz prostorne i vremenske diseminacije oštećenja MS prije kliničkih procjena. Mjere konvencionalne MR (kMR) stoga se danas uvelike rabe u vrednovanju terapijskih postupaka i u kliničkom promatranju MS.[5–9]

U novije je vrijeme nekoliko poprečnih i longitudinalnih studija pokazalo da se kMR i nekonvencionalne MR (ne-kMR) tehnike mogu iskoristiti kao nadomjesni biljezi u praćenju patoloških procesa povezanih s pojavom i kliničkom progresijom MS.[10–11] Ove neinvazivne MR tehnike otkrivaju niz patoloških supstrata: edem, upalu, demijelinizaciju i gubitak aksona u MS.[12, 13] Osjetljivost i specifičnost kMR su, međutim, ograničene.[14] Primjerice, hiperintenzivna oštećenja, patološki nespecifična, u T2-mjerenoj slici ne razotkrivaju potpuno patološke procese u bijeloj i sivoj moždanoj tvari, nepouzdano koreliraju s klinički određenom invalidnošću i procjenom terapijskog ishoda bolesti. Oštećenja visokog intenziteta signala u T2-mjerenoj slici u MS primarno su povezana s povećanim sadržajem vode u tkivima. Razlikovanje drugih patoloških supstrata – upale, edema, demijelinizacije, Wallerove degeneracije i gubitka aksona stoga je nemoguće.[15] Obojenje oštećenja u T1-mjerenoj slici primjenom Gd upućuje na prekid KMB, ali ne daje dovoljne informacije o rasprostranjenosti i težini upale, njezinih staničnih komponenata, i o posljedičnom oštećenju tkiva.[14] Osim toga, kMR ne može otkriti, odrediti stupanj i težinu oštećenja bijele i sive tvari mozga koja pridonose kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispadima.[16–20]

Zbog navedenih razloga posljednjih godina uveden je niz ne-kMR tehnika, kojima bolje i sigurnije procjenjujemo MS. Mjerenje stupnja atrofije mozga i kralježnične moždine, oštećenja nižeg intenziteta signala u T1-mjerenoj slici – *black holes,* »crne rupe« (CR), kao i u T2-mjerenoj slici (T2-hipointenzitet), *magnetization transfer imaging* (MTI), *diffusion weighted imaging* (DWI), protonske MR spektroskopije ($^1$H-MRS), funkcionalne MR (fMR), stanično specifične MR, perfuzijske MR i MR ultravisokog polja perspektivne su tehnike za bolje razumijevanje patofiziologije MS.

Cilj je ovoga preglednog rada osvrnuti se na ulogu kMR i ne-kMR tehnika u dijagnostici i prognozi MS.

## Uloga magnetske rezonancije u dijagnostici multiple skleroze

### *KMR u dijagnostici MS*

#### Utjecaj na mozak

U kliničkoj se praksi dijagnoza MS obično temelji na povijesti bolesti diseminacije oštećenja u »vremenu i prostoru«, spojiva s MS u odsutnosti drugih uzroka.[21]

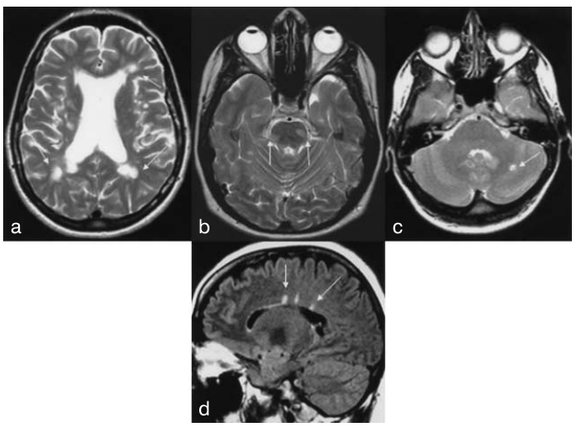
Oštećenja (»ploče«) praktički se nalaze posvuda u mozgu, pretežno u bijeloj, katkada i u sivoj tvari. U bijeloj tvari tipične su lokalizacije: periventrikularna regija (slika 1a), stražnja jama (slika 1b,c) i *corpus callosum* (slika 1d). Oštećenja u periventrikularnoj bijeloj tvari obično dodiruju ependim klijetki. Demijelinizacija korpusa kalozuma karakteristično se uočava na unutarnjoj površini koja graniči lateralnim klijetkama (slika 1d). Mjesta zahvaćenosti u stražnjoj jami obuhvaćaju moždano deblo i bijelu tvar maloga mozga (slike 1b i c). Oštećenja u stražnjoj jami najbolje se prikazuju u aksijalnim presjecima (slika 1c); ona u korpusu kalozumu u sagitalnim presjecima (slika 1d). Perivenularna demijelinizacija, »*Dawsonovi prsti*«, (slika 1d) uvjetuje da duža os periventrikularnih oštećenja bude često okomita na dužu os lateralnih klijetki. MS oštećenja obično su ovalna ili jajolika (slika 1a), izointenzivna do hipointenzivna u T1-mje-

renoj slici (slika 2) i hiperintenzivna u T2-mjerenoj slici, u prikazima protonske gustoće, *proton density* (PD) (slika 1) i sekvencijama sa supresijom vode, *Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery* (FLAIR) (slika 3) i obično su promjera >5 mm. S napredovanjem bolesti ova oštećenja visokog intenziteta signala postaju konfluentna.

Konvencionalne spin-echo sekvencije (kSE) mozga rutinski se rabe u dijagnostici MS zbog svoje velike osjetljivosti u otkrivanju MS oštećenja.[13] kSE u T2-mjerenoj slici također se rabe u praćenju kratkoročnog razvoja MS (broj novih i većih oštećenja u serijskim presjecima) i u praćenju dugoročnog razvoja bolesti procjenjujući promjene cjelokupnog T2-volumena oštećenja (T2-LV) tijekom vremena.[22,23] Vjeruje se da su promjene u broju i volumenu T2-oštećenja povezane s aktivnošću bolesti.[24] U T2-mjerenoj slici mala periventrikularna oštećenja mogu ostati neraspoznatljiva od susjednog cerebrospinalnog likvora (CSL), kao medija visokog signala. Bolja vidljivost T2-oštećenja postiže se u PD-mjerenoj slici zbog relativno nižeg intenziteta signala CSL u toj sekvenci i povećanog kontrasta prema okolnome tkivu. T2 i PD-mjerene slike mogu se dobiti u jednojjedinoj sekvenciji koristeći se konvencionalnom dualnom SE tehnikom ili *rapid acquisition relaxation enhanced* (RARE) dual SE sekvencijom.[25]

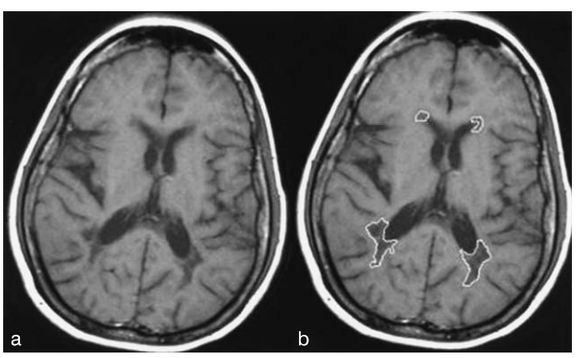
Tijekom posljednjih godina stalni tehnički napredak računalne i programske opreme MR, doveo je do razvoja novih učinkovitijih i osjetljivijih pulsnih sekvencija. Među njima su *turbo gradient spin-echo* (TSE) ili brzi *spin-echo* (FSE)[26] i brzi FLAIR[27] (slika 3) već pokazali svoju učinkovitost u mnogim živčanim bolestima, uključujući MS. FSE je pokazao veću osjetljivost od kSE u otkrivanju područja visokog intenziteta signala u T2-mjerenoj slici u MS.[26] Brze FLAIR sekvencije su od velike pomoći u procjeni periventrikularnih i kortikalnih oštećenja gdje signal CSL može prikriti ploče u T2-mjerenoj slici[22,27] (slike 1, 3). U studiji od 84 bolesnika s MS brzim je FLAIR-om bilo identificirano 810 kortikalnih i jukstakortikalnih oštećenja; no samo je 26% tih oštećenja bilo vidljivo na T2-mjerenoj slici.[27] U strukturama stražnje jami (slika 1b, c) i kralježničnoj moždini FLAIR otkriva značajno manji broj oštećenja nego T2-mjerena slika.[28] Područja povećanog signala u T2-mjerenoj slici mogu se također otkriti s pomoću *short tau inversion recovery* (STIR) sekvencija. Prema nekim autorima te su sekvencije bolje od T2-mjerene slike u otkrivanju oštećenja kralježnične moždine u MS.[29] STIR sekvencija pokazuje dodatnu prednost pri snimanju optičkih živaca, jer se postiže bolji kontrast između oštećenja i okolnoga retrobulbarnog masnog tkiva, suprimiranog u MR.[30]

Oštećenja pojačana Gd u T1-mjerenoj slici (slika 4) često odgovaraju područjima signala visokog intenziteta u T2-mjerenoj slici i niskog u T1-mjerenoj slici bez primjene kontrasta, jer vjerojatno predstavljaju edem. Otprilike 10–20% oštećenja u T2-mjerenoj slici bit će »pojačano« primjenom Gd u bilo koje vrijeme. Pojačanje Gd je prolazni fenomen u MS i obično nestaje nakon 30 do 40 dana; ako potraje duže, ne upućuje na dijagnozu MS.[31] Iako prethodna longitudinalna istraživanja pokazuju da prisutnost aktivnih oštećenja na serijskim presjecima povećava rizik od aktivnosti MS, nije još jasno da li upala uzrokuje demijelinizaciju i degeneraciju aksona.[32,33] Nedavna metaanalitička studija upućuje na to da pojačanje oštećenja Gd predviđa pojavu recidiva, ali ne i razvoj sve većeg invaliditeta.[34] Poboljšanje osjetljivosti MR u otkrivanju aktivnih oštećenja u bolesnika s MS, primjenom Gd ovisno je o nekoliko postupaka.[35] Povećanu osjetljivost možemo postići primjenom viših doza Gd, npr.




Slika 1. *Aksijalni presjek u T2-mjerenoj slici bolesnice u dobi od 44 godine s RRMS. Slika pokazuje mnogobrojna hiperintenzivna oštećenja u periventrikularnoj bijeloj tvari (strelice) (a). Obratite pozornost na tipičan ovalno/ovoidni izgled oštećenja, veličina svakog je otprilike ≥5 mm; mnoga su oštećenja u neposrednom kontaktu s ependimom ventrikula. Aksijalni presjek u T2-mjerenoj slici u 26-godišnje bolesnice s RRMS. Slika pokazuje tipična hiperintenzivna oštećenja u ponsu (b, strelice) i PD-mjerenoj slici u malome mozgu (c, strelice). Sagitalni FLAIR presjek bolesnika u dobi od 44 godine s RRMS. Slika pokazuje mnogobrojna perikalozna oštećenja (strelice) s tipičnim perivenularnim smještajem (Dawsonovi prsti) (d, strelice).*

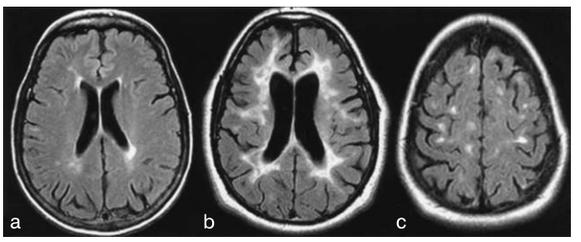
Figure 1. *Axial T2-WI in a 44 year-old women with RRMS showing multiple hyperintense lesions in the periventricular white matter (arrows) (a). Note the classic oval/ovoid appearance of lesions, the size of each is generally ≥5mm and many directly contact the ventricular ependyma. Axial T2-WI of a 26 year-old woman with RRMS demonstrating typical hyperintense lesions in the pons (b, arrows) and the proton-density image in the cerebellum (c, arrow). Sagittal FLAIR in a 44 year-old man with RRMS showing multiple pericallosal lesions (arrows) with a classic perivenular orientation (Dawson's fingers) (d, arrows).*




Slika 2. *Aksijalne snimke u T1-mjerenoj slici u bolesnika u dobi od 37 godina sa SPMS i ozbiljnim invaliditetom (EDSS 5.5). Slike pokazuju mnogobrojna hipointenzivna oštećenja (crne rupe) u periventrikularnoj bijeloj tvari (a). Oštećenja nižeg intenziteta signala u T1-mjerenoj slici isječena su za volumetrijsku analizu u rubovima prednjih i stražnjih rogova lateralnih ventrikula primjenom »edge finding« kompjutorizirane tehnike (b).*

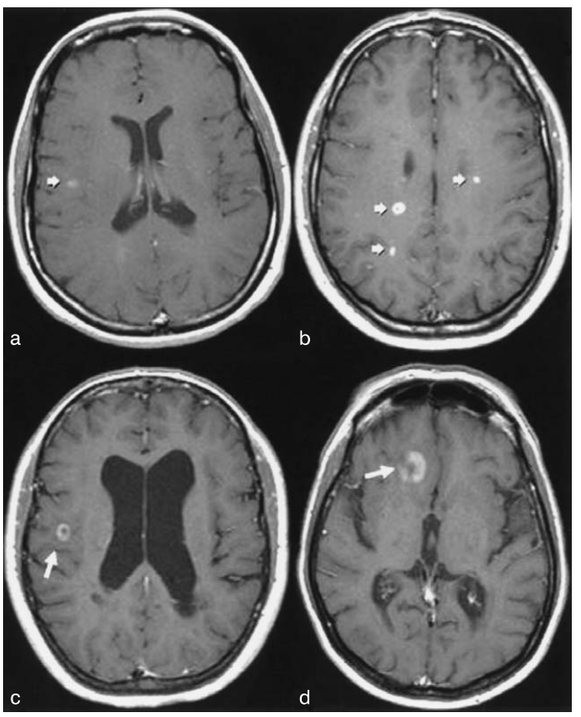
Figure 2. *Axial T1-WI in a 37 year-old man with SPMS with severe disability (EDSS score 5.5) and multiple hypointense lesions (black holes) in the periventricular white matter (a). Hypointense T1 lesions are segmented for volumetric analysis at the edges of the anterior and posterior horns of the lateral ventricles using an edge finding computerized analysis technique (b).*

trostrukom dozom umjesto uobičajene 0.1 mmol/kg, upotrebom MTI, tanjim slojevima moždanih sekvencija ili odgođenim snimanjem[36–40] (slika 4a,b). Wolansky i sur. prvi su




Slika 3. *Aksijalni brzi FLAIR presjeci pokazuju hiperintenzivna oštećenja u periventrikularnoj bijeloj tvari (a, b) i jukstakortikalnim regijama mozga (c). FLAIR sekvencije su osobito korisne u vrednovanju supratentorijalnih periventrikularnih (b) i jukstakortikalnih (c) oštećenja jer ih signal cerebrospinalnog likvora može maskirati u T2-mjerenoj slici (vidi također sliku 1).*

Figure 3. *Axial fast FLAIR images showing hyperintense lesions in the periventricular white matter (a,b) and in the juxtacortical (c) regions of the brain. FLAIR sequences are especially helpful in evaluating supratentorial periventricular (b) and juxtacortical (c) lesions where CSF signal may mask these plaques on T2-WI (see also Figure 1).*




Slika 4. *Aksijalni presjek u T1-mjerenoj slici poslije davanja gadolinija (a) pokazuje homogeno hiperintenzivno pojačanje oštećenja koje upućuje na prekid krvno-moždane barijere i akutne upale u 27-godišnjeg bolesnika s RRMS. Aksijalni presjek u T1-mjerenoj slici poslije davanja dvostruke doze gadolinija u 35-godišnje bolesnice pokazuje učinkovito pojačanje aktivnih područja upale (b, strelice). Aksijalni presjek u T1-mjerenoj slici poslije davanja gadolinija pokazuje koncentrična prstenasta pojačana oštećenja (strelice) u periventrikularnoj (c) i infratentorijalnoj (d) regiji u 32-godišnje bolesnice s RRMS. Obrati pozornost na hipointenzivno područje u sredini prstenasto pojačanog oštećenja.*

Figure 4. *Axial gadolinium postcontrast T1-WI (a) shows homogeneously enhancing (hyperintense) lesions indicating disruption of the blood-brain barrier and acute inflammation in a 27 year-old man with RRMS. Axial postcontrast T1-WI in a 35 year-old woman shows how a double dose of contrast is useful to increase the sensitivity in detecting active areas of inflammation (b). Axial postcontrast T1-WI demonstrate concentric ring-enhancing lesions (arrows) in the periventricular (c) and infratentorial (d) regions in a 32 year-old woman with RRMS. Note the hypointense rim in the middle of the ring-enhancing lesion.*

pokazali da je trostruka doza Gd osjetljivija od jednejedine u detekciji oštećenja MS.[38] Prvi autor rada poštuje petominutnu pauzu nakon infuzije jedne doze Gd. Većina oštećenja pojačanih Gd klinički je nesimptomatska, premda njihova prisutnost upućuje na stalno aktivnu bolest.

Oštećenja pojačana Gd pridonose nekim specifičnostima osnovnoj patologiji ploča (slika 4a, b). Oštećenja koja se nakon primjene Gd prstenasto boje, a u svom središtu ostaju blijeda (slika 4c, d) nastaju u već oštećenim područjima ili u područjima svježe lokalne upale.[2,41–48] Ona su veća i traju duže od homogeno obojenih oštećenja.[2,41,42,44] Omjeri MTI i jasni koeficijenti difuzijskog opterećenja (MD) niži su u Gd prstenasto nego u homogeno pojačanih oštećenja.[43,45,46] Štoviše, prstenasto pojačana oštećenja slabije predviđaju razvoj trajnih hipointenzivnih oštećenja u T1-mjerenoj slici.[49] Stoga se misli da su prstenasto pojačana oštećenja povezana s ubrzanim razvojem bolesti i većim propadanjem tkiva[2,41,47–49] te označuju vrstu upale u agresivnijih oblika MS. Prstenasto pojačanje pojavljuje se također u nepotpunom (otvorenom) prstenastom uzorku koji je svojstven više MS nego infekcijama i novotvorevinama (slika 4).

U T1-mjerenoj slici Živadinov i sur. primjećuju da ploče često imaju hiperintenzivan vanjski prsten (T1-skraćenje), koji predstavlja paramagnetske učinke slobodnih radikala, makrofage koji sadržavaju lipide ili nakupine proteina.[3]

Nalazi MR u bolesnika s MS nisu specifični. Velik broj bolesti uzrokuje mnogostruke T2-hiperintenzivne abnormalnosti u bijeloj tvari, kao i u MS. Nalaz MR u MS obično je relativno specifičan kada se uzmu u obzir dob, klinička slika i niz drugih MR abnormalnosti – broj, topografija, veličina i oblik oštećenja. Klinička korelacija, međutim, ostaje od temeljne važnosti u dijagnostici MS. Na tablici 1. navedene su najučestalije bolesti i poremećaji koji ulaze u diferencijalnu dijagnostiku višežarišnih oštećenja, koja i klinički mogu uputiti na MS u MR presjecima.[13,21,50,51]

Posebno, oštećenja u akutnome diseminiranom encefalomijelitisu (ADEM), jednofazna bolest, mogu nalikovati oštećenjima u ranoj fazi MS.[52] ADEM je izazvan virusnom infekcijom ili cijepljenjem, a može biti i idiopatski. MR pokazuje višežarišna oštećenja bijele tvari moždane hemisfere, maloga mozga i moždanoga debla. Ta se oštećenja mogu, ali i ne moraju razlikovati od onih u MS. Zahvaćanje supkortikalnih sivih jezgara, same moždane kore, veća dimenzija i rana pojava spojenih oštećenja idu u prilog ADEM-u.[52] ADEM je klinička dijagnoza koju potvrđujemo nalazom MR. Pojava novih oštećenja u T1-mjerenoj slici nakon primjene Gd ili hiperintenzivnih oštećenja u T2-mjerenoj slici nakon tri do šest mjeseci upućuje na MS.[53–60]

## Utjecaj na kralježničnu moždinu

Oštećenja povišenog intenziteta signala u T2-mjerenoj slici u kralježničnoj moždini otkrivaju se u 50–90% bolesnika s MS[61–64] (slika 5). Nekoliko studija o MR pokazalo je da je učestalost oštećenja pojačanih Gd veća u kralježničnoj moždini nego u mozgu.[65,66] Pojačanje Gd jasnije je pri snimanju cijele kralježnične moždine ili primjenom trostruke doze Gd.[66,67] Prisutnost oštećenja karakterističnih za kralježničnu moždinu učvršćuje uvjerenje u dijagnozu MS.[61] Uz to, oštećenja u kralježničnoj moždini nalaze se u otprilike 5–15% bolesnika čija klinička slika upućuje na MS, ali imaju urednu MR mozga i u 30% onih s klinički izoliranim sindromom (KIS) mozga ili optičkog živca.[68,69] Štoviše, čini se da su oštećenja u kralježničnoj moždini izrazitije simptomatska od onih u mozgu i bolje koreliraju sa stupnjem invaliditeta.[70,71] Bolja osjetljivost u otkrivanju oštećenja u moždi-

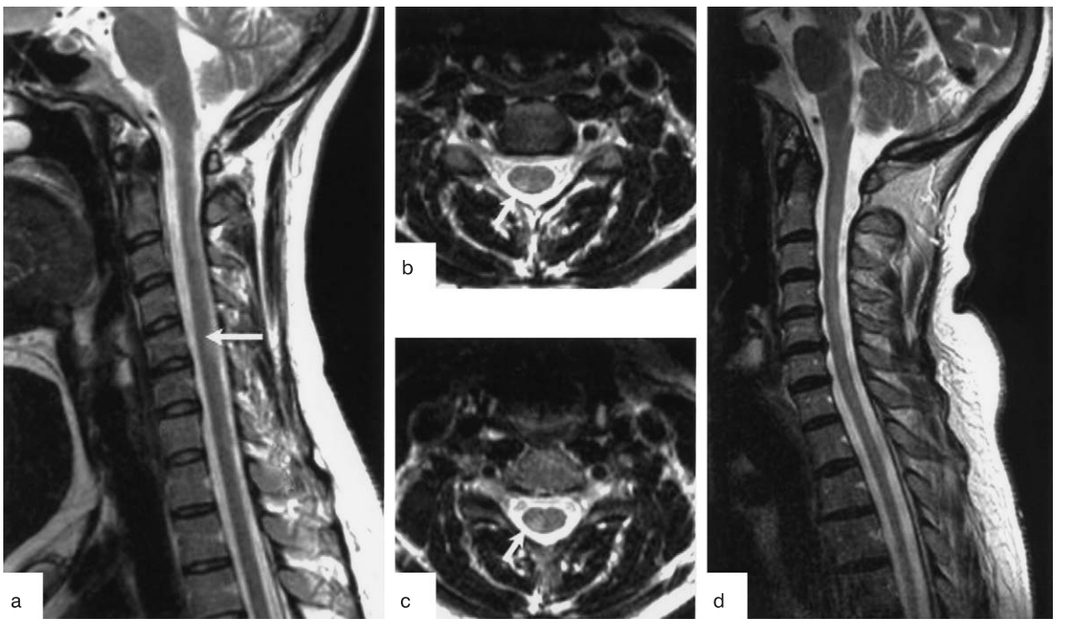
Tablica 1. *Bolesti slične multiploj sklerozi u magnetskoj rezonanciji*
Table 1. *Conditions mimicking multiple sclerosis on MRI scans or considered in the clinical differential diagnosis of multiple sclerosis*

- Inačice multiple skleroze/Multiple sclerosis variants:
  - Akutna zloćudna multipla skleroza (Marburgova inačica)/Acute malignant multiple sclerosis (Marburg variant)
  - Charcotova inačica/Charcot type
  - Klinički izolirani sindrom/Clinically isolated syndromes
  - Neuromyelitis optica (Devicova bolest)/Neuromyelitis Optica (Devic's disease)
  - Schilderova bolest/Schilder's disease
  - Samotne upalne mase (leukoencephalitis)/Solitary inflammatory masses (leukoencephalitis)
- Bolesti s mnogobrojnim oštećenjima središnjega živčanog sustava i relapsno-remitirajućim tijekom /Disease with multiple lesions in central nervous system and relapsing-remitting course:
  - Sustavni lupus erythematodes/Lupus erythematosus
  - Sjögrenov sindrom/Sjögren's syndrome
  - Behçetova bolest/Behçet syndrome
  - Sarcoidosis/Sarcoidosis
  - Vasculitis (panarteritis nodosa, Wegenerova bolest)/Vasculitis
  - Neuroborreliosis/Neuroborreliosis
  - Syphilis/Syphillis
  - AIDS
  - Akutni diseminirani encefalomijelitis, multifokalna progresivna leukoencefalopatija /Acute disseminated encephalomyelitis, progressive multifocal leucoencephalopathy
  - HTLV-1 spastična parapareza/HTLV-1 Spastic paraparesis
  - Mitohondrijske bolesti/Mitochondrial diseases
  - Paraneoplastički sindromi, metastaze/Paraneoplastic syndromes, metastases
  - Pomanjkanje vit. B12/Vit. B12 deficiency
- Bolesti s mnogobrojnim oštećenjima središnjega živčanog sustava (učestale simetrične kliničke manifestacije) i progresivni tijek /Disease with multiple central nervous system lesions (frequent symmetrical clinical manifestations) and progressive course:
  - Adrenoleukodistrofija/Adrenoleukodystrophy
  - Metakromatska leukodistrofija/Metachromatic Leucodystrophy
  - Leukodistrofija globoidnih stanica/Globoid cell Leukodystrophy
  - Lizosomske bolesti/Lysosomal diseases
  - Mitohondrijske bolesti/Mitochondrial diseases
  - CADASIL (cerebralna autosomno-dominantna arteriopatija sa supkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom)
- Bolesti sa pojedinačnim oštećenjem središnjeg živčanog sustava i remitirajućim ili progresivnim tijekom /Disease with single central nervous system lesion and remitting or progressive course:
  - Remitirajući tijek/Remitting course:
    - Arteriovenske malformacije moždanoga debla i kralježnične moždine/Arteriovenous malformations in brainstem and spine
    - Angioma cavernosum/Cavernous angioma
    - Intrakranijalni meningeom/Intracranial meningioma
    - Limfom središnjega živčanog sustava/Lymphoma of the central nervous system
  - Progresivni tijek/Progressive course:
    - Kompresivni sindromi kralježnične moždine/Medullar compression
    - Vratna spondiloza/Cervical spondylosis
    - Arnold-Chiarijeva malformacija/Arnold-Chiari's malformation
    - Kronično-progresivna spastička parapareza/Chronic-progressive spastic paraparesis
- Bolesti s pojedinačnim oštećenjem središnjega živčanog sustava i monofaznim tijekom /Disease with single central nervous system lesion and monophasic course:
  - Myelitis transversa/Transverse myelitis
  - Ishemija i krvarenje kralježnične moždine/Medullar Stroke
  - Bolesti vidnog sustava (prednja ishemijska neuropatija vidnog živca, Leberova nasljedna optička neuropatija, serozna koroidoretinopatija, neuroretinitis) /Visual diseases (anterior ischemic optic neuropathy, Hereditary Leber's optic neuropathy, serosal choroidoretinopathy, neuroretinitis)

ni zahtijeva optimalizaciju MR računalne opreme i pulsnih sekvencija. Živadinov i sur.,[3] u otkrivanju hiperintenzivnih intramedularnih oštećenja, daju prednost zatvorenim magnetskim sustavima 1.5T sa sagitalnim i aksijalnim FSE u T2-mjerenoj slici debljine sloja 3–4 mm (slika 5). Po nekim protokolima skeniranja PD-mjerena slika ili STIR mogu također biti od koristi.

Dijagnoza MS postavlja se lako u bolesnika s akutnim simptomima kralježnične moždine kada MR mozga pokazuje tipična oštećenja bijele tvari, a u CSL imamo unutartekalnu sintezu i oligoklonska područja IgG-a. Međutim, kada je MR mozga uredna ili atipična, a CSL također uredan, ili kada konkomitiraju drugi etiopatogenetski čimbenici (npr. kompresivno oštećenje kralježnične moždine), valja razmotriti i druge uzročnosti u interpretaciji prisutnog žarišnog demijelinizacijskog sindroma – mijelitis, leukoencefalitis i optički neuritis.[72–74] Mijelitis, upalni sindrom koji se izražava disfunkcijom aparata unutar kralježnične moždine, često je prepoznatljive uzročnosti: infekcije, cijepljenja, poslijeinfekcijska i poslijevakcinacijska stanja, vaskulitisi u sklopu autoimunih bolesti vezivnoga tkiva, toksički i paraneoplastički sindromi, sarkoidoza i mijelitis u sklopu MS (spinalni oblici MS). Precizna i brza dijagnostika mijelitisa te razlikovanje njegova uzroka ima veliku terapijsku i prognostičku vrijednost. U diferencijalnoj dijagnostici mijelitisa središnju ulogu ima MR.

Akutni transverzalni mijelitis (ATM) relativno je rijetka žarišna upalna bolest kralježnične moždine, koja se očituje




Slika 5. *Spinalni FSE u T2-mjerenoj slici u 30-godišnjeg bolesnika s RRMS (a–c). Bliski sagitalni presjek u T2-mjerenoj slici pokazuje hiperintenzivno oštećenje (strelica) u vratnoj kralježničnoj moždini (a). Bliski aksijalni presjek u T2-mjerenoj slici pokazuje hiperintenzivno oštećenje (strelice) u vratnoj kralježničnoj moždini (C5-C6 segment) (b, c). Oštećenje je tipično za multiplu sklerozu i zahvaća manje od jednoga medularnog segmenta i manje od polovice presjeka moždine. Bliski sagitalni presjek u T2-mjerenoj slici pokazuje prisutnost atrofije vratne moždine između C2-C6-segmenta u 37-godišnjeg bolesnika s PPMS (d).*

Figure 5. *Spinal FSE T2-WI of a 30 year old man with RRMS (a–c). Contiguous sagittal T2-WI shows hyperintense lesion (arrow) in cervical spinal cord (a). Contiguous axial T2-WI demonstrate a hyperintense lesion (arrows) in the cervical cord (C5-6 level) (b,c). The lesion is classic for MS, involving less than one spinal level and less than one-half of the cord diameter. Contiguous sagittal T2-WI shows presence of cervical cord atrophy at level C2-C6 in a 37 old man with PPMS (d).*

motoričkom, osjetnom i autonomnom disfunkcijom. Danas su dijagnostički kriteriji ATM izjednačeni, što osigurava jedinstvenu klasifikaciju, smanjuje dijagnostičku konfuziju i učvršćuje temelje pouzdanijih kliničkih pokusa tih nozoloških entiteta.[75] Uz to, predložen je okvir za vrednovanje bolesnika sa znakovima/simptomima ATM. Uspjeh liječenja ovisi o pravodobnoj i preciznoj dijagnozi; na žalost često susrećemo bolesnike sa zakasnjelom i nepotpunom obradom. Prepoznavanje uzročnosti ATM navodi nas na način liječenja; za idiopatski ATM ne postoje određeni terapijski postupci. Patološka »oteklina« u kralježničnoj moždini povezana s MS odražava prije akutnu ili subakutnu nego klinički tihu ili kroničnu mijelopatiju. Aksijalna MR pomaže u razlikovanju ATM i mijelitisa u MS. ATM je tipično smješten u središnjem dijelu kralježnične moždine i zauzima više od polovice njezina presjeka, dok su oštećenja u MS uobičajeno periferne lokacije i zauzimaju manje od polovice presjeka određenog isječka moždine.[3]

## Uloga magnetske rezonancije i novi dijagnostički kriteriji za multiplu sklerozu

Ni jedan klinički simptom/znak ili dijagnostički test nije dovoljan za sigurnu dijagnozu MS. Masovno korišteni Poserovi dijagnostički kriteriji za MS objavljeni god. 1983. variraju od klinički sigurne (definitivne) do laboratorijski sigurno potkrijepljene te od klinički vjerojatne do laboratorijski potkrijepljene vjerojatne MS.[76] Godine 2001. McDonald i sur. objavljuju nove kriterije za dijagnozu MS.[53] Ti kriteriji koji pojednostavnjuju dijagnostičku klasifikaciju i opis bolesti, potvrđuju temeljno načelo MS kao bolest razasutih oštećenja živčane osi »u vremenu i prostoru«. McDonaldovi kriteriji uključuju interpretaciju MR i dijagnostiku primarne progresivne MS (PPMS), a prilagođeni su potrebama liječnika-nestručnjaka te za kliničke pokuse raznih terapijskih postupaka.

Uporaba MR kao potpora dijagnostici MS zahtijeva u nalazima prisutnost mnogostrukih karakterističnih oštećenja. Neki autori preporučuju MR kriterije s ciljem razlučivanja oštećenja u MS od drugih sličnih hiperintenzivnih oštećenja u mozgu[77–79] (tablica 2). Barkhof i sur. zaključuju da su oštećenja pojačana Gd jukstakortikalna i infratentorijalna T2-oštećenja specifičnija za MS od učestalijih periventrikularnih oštećenja.[79] U usporedbi s prijašnjim kriterijima prema Patyju i sur.[77] te Fazekasu i sur.[78] Barkhofovi kriteriji[79] omogućuju veliku preciznost u predviđanju nastanka MS u bolesnika s KIS-om (tablica 3). Postavljanje sigurne dijagnoze MS zahtijeva, dakle, poštovanje strogih MR kriterija. McDonaldovi kriteriji za MS obuhvaćaju smjernice Barkhofa i sur.[79] i Tintorea i sur.[80] u definiranju diseminacije oštećenja »u prostoru«, što zahtijevaju bar tri od navedenih uvjeta:

- bar jedno oštećenje pojačano Gd *ili* devet hiperintenzivnih oštećenja u T2-mjerenoj slici u odsutnosti oštećenja pojačanih Gd,
- bar jedno *ili* više T2-infratentorijalnih oštećenja,
- bar jedno *ili* više T2-jukstakortikalnih oštećenja, te
- bar tri *ili* više T2-periventrikularnih oštećenja.

(Jedno oštećenje u kralježničnoj moždini zamjenjuje jedno oštećenje u mozgu.)

Diseminacija oštećenja »u vremenu« određena je ovime:

- prisutnost jednog oštećenja pojačanog Gd u MR učinjenoj bar tri mjeseca poslije prvoga kliničkog napa-

Tablica 2. *Neuroslikovni (MR) dijagnostički kriterij za multiplu sklerozu*
Table 2. *MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis*

| Autori/Authors | Nalazi/Features |
|---|---|
| Paty i sur.[77] | ≥4 oštećenja ili 3 oštećenja od kojih jedno prisutno u periventrikularnoj regiji/either ≥4 lesions or 3 lesions present with one being in periventricular region |
| Fazekas i sur.[78] | 3 ili više oštećenja od kojih bar 2 pokazuju sljedeće posebnosti:<br>– broj oštećenja ≥6 mm<br>– kvrgasto, neravno dodirište ventrikula<br>– jedno infratentorijalno oštećenje<br>/3 or more lesions with 2 of them presenting at least following lesion characteristics:<br>– size of a lesion ≥6 mm<br>– a lumpy – bumpy ventricular interface<br>– an infratentorial lesion |
| Barkhof i sur.[79] | najmanje jedno oštećenje pojačano gadolinijem<br>/at least 1 lesion with gadolinium-enhancement<br>najmanje jedno oštećenje u jukstakortikalnoj regiji<br>/at least 1 lesion in juxtracortical region<br>najmanje jedno oštećenje u infratentorijalnoj regiji<br>/at least 1 lesion in infratentorial region<br>najmanje tri oštećenja u periventrikularnoj regiji<br>/at least 3 lesions in periventricular region |

daja, pod uvjetom da je to oštećenje lokalizirano u drugom anatomskom području živčane osi.

– U odsutnosti oštećenja pojačanih Gd nakon proteka tri mjeseca bit će dostatna kontrolna MR, učinjena bar tri mjeseca nakon prve, u kojoj se dokazuje novo oštećenje u T2-mjerenoj slici ili oštećenje pojačano Gd (tablica 3).

Iako se smatra da su McDonaldovi MR kriteriji teško primjenjivi, oni omogućuju da se MR rabi u definiranju »prostorne i vremenske« diseminacije oštećenja u MS. Ti kriteriji prihvaćaju pojavu novih oštećenja u T2-mjerenoj slici ili oštećenja pojačana Gd koja se pojavljuju nakon tromjesečnog razdoblja i pouzdan su dokaz »vremenske« diseminacije. Taj minimalni tromjesečni interval traži dodatnu potvrdu, jer još nije definirano razdoblje koje na najučinkovitiji način garantira najbolji rezultat. U tom pogledu podaci niza MR studija mogu osigurati dodatne informacije.[54,56–58,81]

McDonaldovi kriteriji aktualiziraju ponovno i pitanje PPMS, čija dijagnostika i dalje ostaje otežana, zbog nedovoljne osjetljivosti i promjenjiva udovoljavanja formalnim MR mjerilima.[82,83]

McDonaldovi kriteriji uključuju i diferencijalnu dijagnozu MS. MS je moguće dijagnosticirati i bez MR, no broj pogrešnih dijagnoza osjetno je smanjen od kada su liječniku dostupne i kliničke i MR studije.

Ovi dijagnostički kriteriji služe ponajprije odabiru bolesnika za kliničke pokuse, kako bi se osigurala ujednačenost. U rutinskoj kliničkoj praksi kriteriji su možda prerestriktivni. Skorašnja budućnost donijet će sigurno njihovu modifikaciju.

## Potvrda novih dijagnostičkih kriterija

Podaci o osjetljivosti, specifičnosti i pouzdanosti MR kao potpora u dijagnostici MS su ograničeni.[84] McDonaldova mjerila uključuju Barkhofove i Tintoreove kriterije, iako nisu potvrđena u prospektivnim studijama na velikom uzorku MS bolesnika.[79,80] U Barkhofovoj studiji procjenjuju se MR nalazi u 33 bolesnika u kojih se KIS razvio u klinički sigurnu MS;[79] a u Tintoreovoj studiji, koja je u prosjeku trajala 28 mjeseci, nalaze se 22 bolesnika s MS.[80] Utvrđivanje standarda ne može se temeljiti na jedva dovoljnim podacima. Stoga ti kriteriji zahtijevaju daljnju potvrdu, ne samo kao putokazi tijekova MS od KIS do klinički sigurne MS, već općenito, za precizniju dijagnozu MS.

Brojne studije procjenjuju vrijednost novih McDonaldovih kriterija u predviđanju prijelaza KIS u klinički sigurnu MS.[54,56–60,64,76] U studiji od 50 pacijenata s KIS-om, Dalton i sur.[57] ispituju vrijednost MR u predviđanju razvoja tog sindroma u klinički sigurnu MS unutar tri godine. Nakon tri mjeseca, prema McDonaldovim kriterijima u 20 od 95 (21%) pacijenata razvila se MS, a prema Poserovim kriterijima samo u 7% klinički sigurna MS. Nakon jedne godine vrijednosti su bile: 38 od 79 (48%), odnosno 16 od 79 (20%); i na kraju treće godine, 29 od 50 (58%), odnosno 19 od 50 (38%) bolesnika. Dijagnoza MS, prema McDonaldovim kriterijima, pokazivala je visoku osjetljivost (83%), specifičnost (83%) i pozitivnu predvidljivu vrijednost (85%) na kraju prve godine studija; dijagnoza klinički sigurne MS prema Poseru negativnu predvidljivu vrijednost (89%) i preciznost (83%) na kraju treće godine studija. Autori zaključuju da primjena McDonaldovih kriterija udvostručuje stopu dijagnoza MS unutar godine dana u bolesnika s KIS-om i da stoga visoka specifičnost, pozitivna predvidljiva vrijednost i preciznost novih kriterija za MS podupiru njihovu kliničku važnost. U drugoj studiji Tintore[58] izvješćuje o predvidljivoj vrijednosti McDonaldovih kriterija u 139 bolesnika s KIS-om promatranih u prosjeku tri godine. Nakon 12 mjeseci njih 11% imalo je prema Poserovim kriterijima klinički sigurnu MS, a prema McDonaldovima čak 37%. U 80% bolesnika koji su udovoljavali McDonaldovim kriterijima druga se klinička epizoda (relaps) razvila tijekom 49 mjeseci. Ti su kriteriji pokazali osjetljivost od 74%, specifičnost od 86% i preciznost od 80% u predviđanju razvoja MS. Tintore naglašava da u usporedbi s prijašnjima, McDonaldovi kriteriji utrostručuju dijagnozu MS u bolesnika s KIS-om. Ove dvije studije, međutim, analiziraju retrospektivno dobivene podatke skupljene iz drugih razloga i iskorištene za procjenu

Tablica – Table 3. *Neuroslikovni (MR) kriteriji za diseminaciju oštećenja u vremenu*[53]*/MRI criteria for dissemination of lesions in time*[53]

1. Ako je prva MR analiza učinjena tri mjeseca nakon početka kliničkog događaja, prisutnost oštećenja pojačanoga gadolinijem dovoljna je za dokaz diseminacije u vremenu pod uvjetom da se ono ne nalazi na mjestu prvobitnoga kliničkog ispada. Ako u to vrijeme nema oštećenja pojačanih gadolinijem, potreban je naknadni MR. Vremenski rok naknadnog MR nije presudan, preporučuje se nakon 3 mjeseca.[85] Novo oštećenje u T2-mjerenoj slici ili oštećenje pojačano gadolinijem tada udovoljava kriterijima za diseminaciju u vremenu.[84,86]
/If a first scan occurs 3 months after the onset of clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended.[85] A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion of dissemination in time.[84,86]
2. Ako je prva MR analiza učinjena prije isteka prvog tromjesečja od početka kliničkog događaja, druga MR analiza koja tri ili više mjeseci kasnije pokazuje novo oštećenje pojačano gadolinijem, dovoljan je dokaz diseminacije u vremenu. Međutim, ako ni tada nema takvog oštećenja, analiza koja će u sljedećem tromjesečju pokazati novo oštećenje u T2-mjerenoj slici ili oštećenje pojačano gadolinijem bit će dovoljan dokaz.
/If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or more after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.

McDonaldovih kriterija.[57,58] Tintoreova je studija ograničena opisom, odabirom vremena skeniranja i promjenjivom shemom upotrebe Gd.[58] Rezultati obaju istraživanja, u kojima McDonaldovi kriteriji nisu bili strogo primjenjivani, u skladu su s rezultatima prijašnjih, koja upućuju na to da je MR ograničena, nadomjesna pretraga u klinici, pogotovo u obradi bolesnika s KIS-om.

Dokaz diseminacije oštećenja »u vremenu« u KIS-u prema McDonaldovim kriterijima nalaže prisutnost novih oštećenja pojačanih Gd. Dijagnoza MS u pacijenata s novim oštećenjima koja se pojavljuju nakon tri mjeseca u T2-mjerenoj slici po tim kriterijima nije dopuštena. Dokazano je, međutim, da se u tom razdoblju nova oštećenja u T2-mjerenoj slici identificiraju učestalije od svježih oštećenja pojačanih Gd.[85]

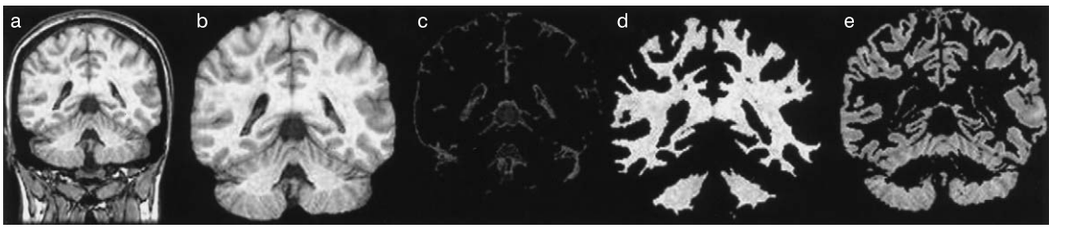
Nastojanje Daltona i sur. da u 56 bolesnika s MS skeniranjem svaka tri mjeseca tijekom tri godine detektiraju nova oštećenja u T2-mjerenoj slici, dokazuje da su za 90% njih kriteriji visoko specifični; ali je tek 58% bolesnika osjetljivo za dijagnozu MS. Nova T2-oštećenja kao alternativni pokazatelj za diseminaciju »u vremenu«, uz visoku specifičnost povećavaju osjetljivost čak do 74%, što u mnogih bolesnika dopušta preciznu dijagnozu MS već u njezinu početku.[56] Autori predlažu da se u odraslih bolesnika s MS McDonaldovi kriteriji za »vremensku« diseminaciju MS prošire prihvaćanjem i uključivanjem novih oštećenja u T2-mjerenoj slici, prisutnih na MR analizi tri mjeseca nakon prvog skeniranja, koje je učinjeno unutar prvog tromjesečja od početnih simptoma bolesti.[86]

Lijekovi koji mijenjaju tijek MS, kao interferoni β (IFN-β) često pokazuju suprotan učinak na klinički u odnosu na MR nalaz, smanjujući MR aktivnost za više od 70%, a pojavu recidiva samo za otprilike 30%.[5,8] Predvidljiva vrijednost modificiranih Barkhofovih kriterija za procjenu progresije MS pojavom novih relapsa, kao i odgovor na liječenje IFN-β 1a primijenjenim potkožno, ispitana je projektom ETOMS, istraživanjem o ranom liječenju MS.[54] Dijagnoza klinički sigurne MS, dokazana nastupom novog relapsa tijekom dvogodišnjeg promatranja (neovisno o terapiji), potkrijepljena je prisutnošću oštećenja pojačanih Gd ili 9 i više oštećenja u T2-mjerenoj slici u 41% bolesnika nasuprot 11%, bez ijednog od tih nalaza ($P$=0,017). Za oštećenja infratentorijalne lokalizacije omjeri su 44% prema 31% ($P$=0,026); za jukstakortikalna 40% prema 35% ($P$=0,423) te, na kraju, za periventrikularna 41% prema 17% ($P$=0,034). Omjer razvoja u klinički sigurnu MS po tim kriterijima ovisi o njihovu broju: od 22% za dva do 47% za četiri pozitivna dijagnostička kriterija.[53] Rizično vrijeme za razvoj klinički sigurne MS iznosi 2,3 god. (95% CI, 1,17 – 4,55; $P$=0,016). Ti rezultati dokazuju da primjena kriterija povećava broj bolesnika s klinički sigurnom MS koje možemo podvrći određenomu terapijskom postupku.[54]

## Nekonvencionalna magnetska rezonancija u dijagnostici multiple skleroze

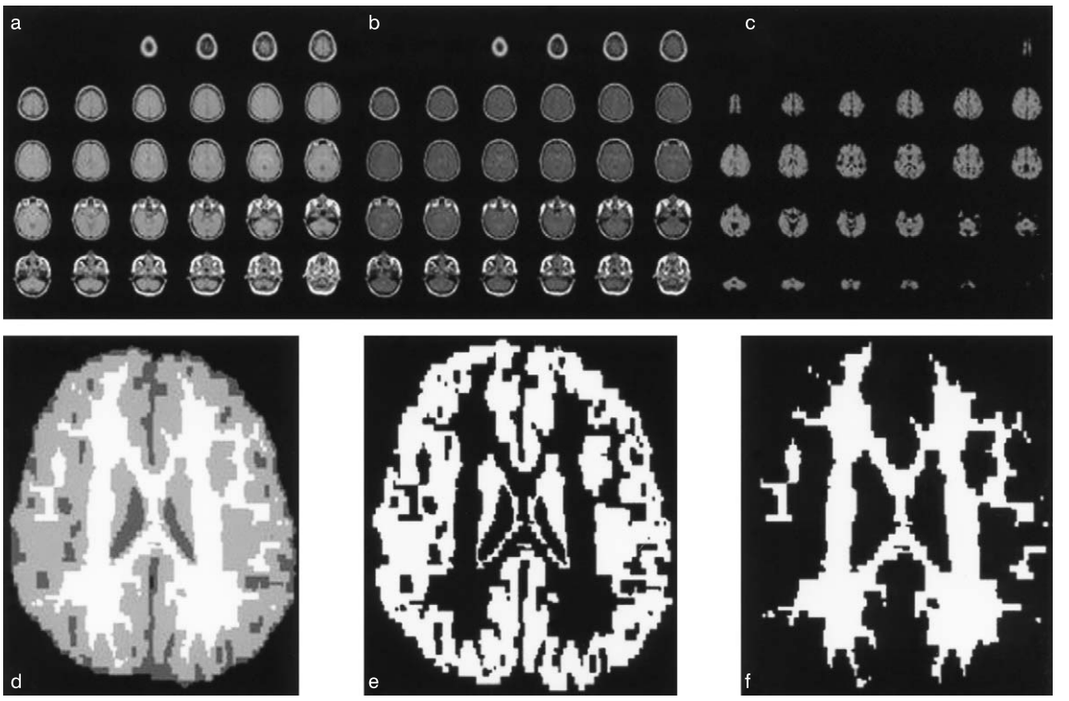
U T1-mjerenoj slici većina MS oštećenja je izointenzivna prema mijelinu; neka su hipointenzivna ili izgledaju poput crnih rupa (CR) (*black hole*),[10,87–89] posebice u supratentorijalnoj regiji (slika 2). Ta oštećenja nižeg intenziteta signala su nespecifična u trenutku nastajanja budući da će za nekoliko mjeseci gotovo polovica postati izointenzivna prema mijelinu, uglavnom zbog remijelinizacije i povlačenja edema.[90] Takva se oštećenja nazivaju privremenim CR. S druge strane, nakupljanje postojanih CR ne samo da je znak jake demijelinizacije već i oštećenja aksona, što se zorno uočava na patohistološkom preparatu mozga.[10,17,87,90] Takvo žarišno oštećenje aksona najvjerojatnije pridonosi Wallerovoj degeneraciji. Korelacija između volumena CR i kliničkog invaliditeta procijenjenog proširenom ljestvicom invalidnosti po J. F. Kurtzkeu – *Expanded Disability Status Scale* – (EDSS) upućuje na to da one mogu biti klinički važne za određivanje progresije bolesti.[17,87–89] Međutim, studije koje uspoređuju različite MR metrike i njihove povezanosti s tjelesnim invaliditetom ili spoznajnim poremećajima pokazuju da MR markeri globalne degeneracije tkiva poput atrofije mozga imaju veću kliničku predvidljivu vrijednost od CR i drugih mjerenja za procjenu oštećenja.[19,91–93] Zbog gore navedenoga uloga CR u dijagnozi MS i u određivanju KIS-a, u iščekivanju rezultata istraživanja *Controlled High-Risk Subjects Avonex MS Prevention Study*[94,95] (CHAMPS) i ETOMS, [54,96,97] nije još potpuno jasna. CR su rijetko vidljive u živčanim strukturama stražnje jame i u kralježničnoj moždini, neovisno o težini bolesti i prisutnosti oštećenja u T2-mjerenoj slici.

Postojanje atrofije mozga u MS godinama je poznato. Mjerenje atrofije mozga ima sve veću kliničku važnost kao biomarker u procesu bolesti[18,19,91–93,98–102] (slika 6). Procjena atrofije mozga serijskom MR snažno je sredstvo za praćenje progresije bolesti i učinkovitosti njezine terapije.[18,19,48,91,92,99,100] Atrofija mozga u usporedbi s mjerenjem oštećenja kMR je bolji prediktor tjelesnog invaliditeta i spoznajnih poremećaja,[2,19,88,91,92,100,101,103,106] depresije[107.109] i kvalitete života.[110] Patofiziologija atrofije mozga predstavlja epifenomen koji




Slika 6. *Potpuno automatizirani postupak za određivanje parenhimskih frakcija, upotrebom normaliziranih mjerenja globalne i regionalne atrofije mozga u multiploj sklerozi kojima se koristimo u Buffalo Neuroimaging Analylsis Center, Buffalo, NY (a–c). Pojedini koronalni presjek, trodimenzionalni eho-gradijent u T1-mjerenoj slici u 33-godišnjeg bolesnika s RRMS pokazuje nedorađenu sliku (a), a nakon uklanjanja ekstrakranijalnog tkiva prikazana je vanjska kontura mozga (b), nakon segmentiranja odvojen je intrakranijalni volumen cerebrospinalnog likvora (c), bijele (d) i sive tvari mozga (e).*

Figure 6. *Fully automated method of determining parenchymal fractions, using normalized measures of global and regional brain atrophy in MS, at the Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Buffalo, NY (a–e). A single coronal slice, three dimensional gradient echo T1-WI from a 33 year-old man with RRMS showing the raw image (a), after masking (removal) of extracranial tissue has been performed to isolating the outer brain contour (b), and after segmenting to separate the intracranial volume into CSF (c), white matter (d) and gray matter (e).*




Slika 7. *Aksijalne slike »magnetization transfer« mozga dobivene s trodimenzionalnim eho-gradijentnim pulsom na PD-mjerenim slikama (GE). Slike su prikazane sa zasićenjem (a) i bez (b) zasićenja rezonancije pulsa radiofrekvencija (RF). GE slike su (ko)registrirane i stvorene su mape MT kvocijenta (MTR) (c). MTR mape su (ko)registrirane s odgovarajućim segmentiranim slikama trodimenzionalnim eho-gradijentom (d), a oštećenja trasirana u programu PD-mjerenoj slici prekrivena su na MTR mapama, dovodeći do poništenja oštećenja. Automatizirani algoritam segmentacije primjenjuje se za poništenje cerebrospinalnog likvora i dobivanje MTR sive tvari (e) i bijele tvari normalna izgleda (f).*

Figure 7. *Axial magnetization transfer (MT) images of the brain obtained by a 3D gradient-echo (GE) pulse PD-weighted images (PD-WI). The images are shown with (a) and without (b) the on-resonance saturation radio frequency (RF) pulse. The GE images are coregistered and MT ratio (MTR) maps are created (c). The MTR maps are coregistered with the corresponding three dimensional gradient-echo segmented images (d) and the lesion tracings on PD-WI are superimposed onto the MTR maps leading to nulling of lesions. An automated segmentation algorithm is applied to null the CSF and obtain the MTR of the normal appearing gray matter (e) and of the normal appearing white matter (f).*

se sastoji od kombinacije nakupljanja žarišta razornih ploča, ozljede aksona i neurona te distalnog učinka Wallerove degeneracije.[18,19,32,87,88,111] Drugi čimbenik povezan s atrofijom mozga je niži intenzitet signala u T2-mjerenoj slici.[112,113] Taj T2-hipointenzitet, izraz taloženja željeza, već je opisan u MS i povezan je s tjelesnim invaliditetom, tijekom bolesti i atrofijom mozga.[112,113] Pridonosi li abnormalno taloženje željeza u mozgu doprinosi patofiziologiji MS ili je čisti epifenomen neurodegeneracije, nije još potpuno jasno. Neki autori opisuju pojavu atrofije mozga u najranijim fazama MS.[19,100,114–118] Otvorena je, međutim, rasprava može li se uopće atrofija mozga mjeriti već u prvoj kliničkoj epizodi bolesti i koja je brzina njezina napredovanja[116,119] (slika 6). Brex i sur. pratili su 17 bolesnika s KIS-om godinu dana. Značajno povećanje moždanih komora pojavilo se u devet bolesnika koji su u tom razdoblju oboljeli od MS. Atrofija, iako blaga, može se, dakle, otkriti u ranoj fazi bolesti.[116] Dalton i sur. skenirali su 55 bolesnika s KIS-om prvi put tri mjeseca od pojave simptoma te godinu dana kasnije. Klinički sigurna MS razvila se u 16 od 40 bolesnika s oštećenjima na T2-mjerenoj slici i u dvoje od 15 s urednim nalazom MR nakon godine dana. U 27 od 55 bolesnika koji su tijekom studije ispunjavali McDonaldove kriterije za MS došlo je do značajnog povećanja moždanih komora. Autori zaključuju da mjerenje atrofije mozga ima dopunsku predvidljivu ulogu u praćenju tijeka MS, čak i u najranijoj kliničkoj fazi bolesti.[118] Atrofija kralježnične moždine dokazana je u pacijenata s KIS-om, visoko rizičnih za razvoj MS.[117]

*Magnetization Transfer Imaging* (MTI) napredna je MR tehnika temeljena na interakciji slobodnih protona u vodenom miljeu i onih ograničenog kretanja, vezanih s makromolekulama (slika 7). Oštećenje živčanog tkiva u MS obično se odražava smanjenjem sposobnosti MTI, i posljedično, smanjenjem omjera magnetskog transfera – *Magnetization Transfer Ratio* (MTR), što je vidljivo u redukciji matriksa tkiva i povećanju slobodne vodene sastavnice. MTR, dakle, predstavlja kvantitativno mjerenje. Smanjenje MTR je nespecifično za bilo koji patološki supstrat MS. Dokazana je, međutim, veza MTR i postotka preostalih aksona, osobito stupnja demijelinizacije.[120] Analiza MTR daje informaciju o oštećenju cjelokupnog mozga (globalni MTR) i specifičnim strukturama mozga (regionalni MTR). MTI je vezan uz stupanj invaliditeta.[20,21,121] Noviji radovi o MTI otkrivaju klinički značajne patološke promjene u područjima sive tvari koja na konvencionalnim snimkama izgleda uredno. Takve se promjene u »naizgled normalnoj bijeloj tvari« (NAWM) pojavljuju rano tijekom bolesti, već u KIS-u, i od prognostičkog su značenja za rizični razvoj MS.[122,125] *Normal appearing white matter* (NAWM) definicija je za bijelu tvar koja izgleda normalno na jednostavnoj patološkoj analizi ili na kMR.

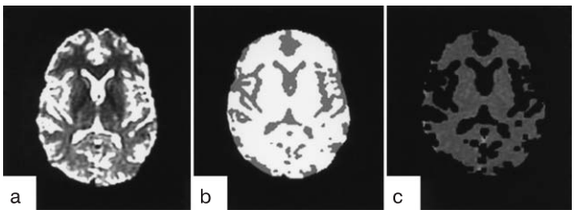



Figure 8. *Example of MRI diffusion weighted images (DWI) in a 27 year-old woman with RRMS. Echoplanar DWI is performed generating trace images with a b-factor of 1000 and 0 s/mm$^2$ applied in three orthogonal directions (a). Skull and non-brain tissues are stripped from T2-weighted image (WI) (a). T2-WI is then segmented into parenchyma and cerebrospinal fluid (CSF) compartments (b). CSF is then removed, and parenchyma is eroded in 3D to correct for partial volume effects. Finally, the eroded parenchyma mask is used as a mask for the mean diffusivity map (c).*

Slika 8. *Primjer MR difuzijom-mjerene slike u 27-godišnje bolesnice s RRMS. Plošni eho DWI postiže slike sa b-faktorom od 1000 i 0 s/mm$^2$ primijenjen u tri pravokutna pravca (a). Lubanja i tkivo koje ne pripada mozgu odstranjeni su s T2-mjerenih slika (a). T2-mjerena slika je zatim segmentirana u pregradak moždanog parenhima i cerebrospinalnog likvora (b). Cerebrospinalni likvor je zatim uklonjen, a parenhim je nagrizen u 3D da bi se uklonili učinci djelomičnog volumena cerebrospinalnog likvora. Konačno, maska nagrizenog parenhima rabi se kao maska za mapu prosječne rasprostranjivosti difuzije (c).*

Spektroskopska magnetska rezonancija ($^1$H-MRS) omogućava kvantitativnu procjenu bolesti i zasniva se na glavnim patološkim aspektima MS: aktivnoj upalnoj demijelinizaciji i oštećenju neurona i neuronskih nastavaka (akson/dendriti).[126] Porast kolina, laktata i lipida odlika je upale i demijelinizacije. Oštećenje neurona i neuronskih nastavaka kvantificirano je smanjenjem N-acetil-aspartata (NAA). Smanjenje NAA u bijeloj tvari MS bolesnika odražava promjene u gustoći, veličini i metabolizmu neurona i neuronskih nastavaka.[126] Reducirani NAA povezuje se sa stupnjem invaliditeta.[16,127] Upotrebom $^1$H-MRS potvrđeno je oštećenje aksona već u bolesnika s KIS-om.[128–130]

Difuzijom nazivamo nasumce preneseno kretanje molekula u fluidnom sistemu (Brownovo gibanje). Mikroskopska građa tkiva utječe na difuziju u mozgu. Molekularna difuzija u vodi mjeri se *in vivo* s pomoću MR. *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI) osjetljiva je na patološke procese koji mijenjaju integritet tkiva i uzrokuju promjene u propusnosti ili gustoći zapreka koje ograničavaju kretanje molekula u vodi i time poremećuju anizotropiju tkiva. Mjerenja DWI odražavaju promjene u veličini, obliku i geometriji tkiva[131,132] (slika 8). DWI također daje kvantitativne podatke. MS oštećenja obično pokazuju signale visokog intenziteta na DWI-presjecima zbog T2-prosijavanja koja se mogu razlučiti od prave restrikcije difuzije koristeći se mapama koeficijenta prividne difuzije (ADC) (slika 8). Oštećenje tkiva u MS obično se odražava na DWI-presjecima kao povećana difuznost i povećani ADC. Poprečne korelacije između DWI i kliničkih nalaza u bolesnika s MS su značajne.[132,133] Nejasan je, međutim, stadij u kojem DWI može otkriti abnormalnosti u NAWM. Do zatvaranja članka objavljen je samo jedan rad koji upućuje da DWI ne otkriva promjene u NAWM u bolesnika s KIS-om, već te abnormalnosti postaju očigledne nakon godine dana.[134]

Funkcionalna MR (fMR) jedinstvena je, neinvazivna MR tehnika koja otkriva aktiviranje dijelova mozga tijekom izvođenja zadataka. fMR se rabi za proučavanje vizualnih i motoričkih sustava u bolesnika sa KIS-om, s ciljem što ranijeg otkrivanja početka reorganizacije moždane kore u bolesnika s MS.[129,135–138] Pantano i sur. u skupini od 20 bolesnika s KIS-om, 10 s hemiparezom i 10 sa optičkim neuritisom dokazali su, primjenom fMR, da tijekom jednostavnog motoričkog zadatka ispitanici prve skupine pokazuju adaptivne promjene funkcija, bilo u simptomatskoj, bilo u asimptomatskoj hemisferi.[137] Skupina s hemiparezom pokazala je značajno veći stupanj u EDSS ljestvici i ukupni volumen oštećenja (UVO) u T1-mjerenoj slici duž kortikospinalnog trakta od skupine s optičkim neuritisom. Ozbiljnije specifično oštećenje motoričkog puta u bolesnika s prethodnom hemiparezom objašnjava značajno veću uključenost istostranih motoričkih područja promatranih u skupini s hemiparezom od one s optičkim neuritisom. Filippi i sur. proučavali su u bolesnika s KIS-om aktivnost moždane kore povezanu s motoričkim zadacima i visokim rizikom od MS.[136] U usporedbi sa zdravim kontrolama, skupina s KIS-om imala je promijenjeni uzorak kortikalne aktivnosti, radi poticanja suprotnoga primarnog osjetnog motoričkog područja moždane kore.[136] Rezultati tog rada govore da funkcionalna reorganizacija moždane kore nastaje kao odgovor na ozljedu u najranijim fazama MS.

## Uloga magnetske rezonancije u prognozi multiple skleroze

Netko piše, misleći na MS, da je »MR isto što i bolest«. Međutim, nije još jasna neposredna povezanost između MR nalaza, čak i najranijih, u fazi KIS-a i posljedičnog invalidizirajućeg razvoja bolesti. Optički živci, moždano deblo i kralježnična moždina uobičajene su lokacije KIS-a. Razdoblje između inicijalnog napadaja i prvog pogoršanja bolesti, kao i učestalost trajnog invaliditeta u bolesnika su vrlo promjenjivi. Osnovni klinički i MR nalazi tek su dijelom predvidljivi za kasnije manifestacije MS. MR mozga je korisna u vrijeme pojave ispada u bolesnika s KIS-om kako bi se isključile druge živčane bolesti i raslojio rizik od razvoja MS. Supklinički dokazi jasnog, prostornog širenja demijelinizacijskih oštećenja u živčanoj osi na visoki rizik od razvoja bolesti.[53] To je važno u odabiru bolesnika za što ranije liječenje, s ciljem smanjenja broja recidiva i posljedično nastupa teškog invaliditeta.[94,96,139]

### *Upotreba konvencionalne magnetske rezonancije u prognozi multiple skleroze*

Žarišta signala visokog intenziteta, istovjetna onima u MS bolesnika, nalaze se u T2-mjerenoj slici 50–80% bolesnika s KIS-om.[140–142] Studije u kojima je primijenjena kMR pokazuju da su broj i opseg T2-oštećenja u KIS-u povezani s povećanim rizikom od razvoja MS i većeg stupnja invaliditeta.[143–148]

Filippi i sur. pratili su 84 bolesnika s akutnim KIS-om optičkog živca, moždanog debla i kralježnične moždine.[145] U prvih pet godina, prema Poserovim kriterijima, u 38 bolesnika (45%) razvila se vjerojatna ili klinički sigurna MS.[76] Bolesnici s nastupom MS nakon tog razdoblja pokazali su veći volumen oštećenja (VO) u T2-mjerenoj slici nego oni bez bolesti. Povezanost temeljnog VO i invaliditeta bila je snažna tijekom sljedećih pet godina praćenja bolesnika. Desetogodišnje praćenje pokazalo je da se MS razvila u 45 bolesnika: 11 je imalo RR oblik s umjerenom invalidnošću (EDSS>3), 13 sekundarno progresivnu (SP) i 21 bolesnik RR oblik, ali blagog invaliditeta (EDSS<3).[146] U bolesnika s urednom početnom analizom MR, progresija u MS zabilježena je samo u troje od 27 bolesnika; ostali su pokazivali RR oblik s blagim invaliditetom. Broj i opseg početnih demijelinizacijskih oštećenja u T2-mjerenoj slici korelirao je

umjereno sa stupnjem invaliditeta nakon 10 godina (r=0.45, P=0.001).[147] Nakon 14 godina MS se razvila u 44 (88%) od 50 bolesnika s inicijalnom abnormalnom MR i u četiri (19%) od 21 pacijenta s urednim početnim nalazom MR.[148] Nakon 14 godina stupanj invaliditeta po EDSS korelirao je umjereno s volumenom oštećenja procijenjenog u T2-mjerenoj slici MR analiza učinjenih nakon 5 godina (r=0.60, p<0.001) i porastom istog pokazatelja tijekom prvih 5 godina praćenja bolesnika (r=0.61, p<0.001). Dakle, rani MR nalazi su u bolesnika s KIS-om od prognostičke vrijednosti, i zbog razvoja u klinički sigurnu MS i razvoja dugotrajnog invaliditeta. Međutim, povezanost je samo umjerena i upućuje na to da sâm volumen oštećenja u T2-mjerenoj slici možda i nije prikladan za donošenje odluke o liječenju koje može modificirati tijek bolesti.

Pomna metaanaliza Kapposa i sur. vrednuje prognostičku vrijednost pojačanja (natopljenja) oštećenja živčane osi Gd u 237 bolesnika s RRMS i 70 s SPMS. Tijekom prvih 6 mjeseci autori potvrđuju da prosječan broj oštećenja pojačanih Gd na mjesečnoj kontrolnoj snimci nesigurno predviđa promjenu invaliditeta izraženog EDSS-om u sljedećih 12 mjeseci (omjer=1.34, P= 0.082) do 24 mjeseca (omjer=1.65, P=0.049). Autori zaključuju da iako je pojačanje oštećenja Gd naznaka za recidive, nije i ozbiljna naznaka za razvoj sve većeg invaliditeta. Taj nesklad podupire ideju da u pojavi pogoršanja u MS djeluju suprotni mehanizmi nego u onih koji uvjetuju razvoj invaliditeta.[34] Prognostička procjena prisutnosti homogenih ili prstenasto pojačanih oštećenja Gd za progresiju invaliditeta u MS predmet je niza radova.[48,149–153] U jednom istraživanju učestalost oštećenja prstenasto opacificiranih Gd ne predviđa nastup invaliditeta nakon tri godine.[41] Međutim, u skupini bolesnika liječenih IFN-β 1b oštećenja prstenasto obojana Gd predvidjela su veći stupanj invaliditeta nakon tri godine (*P*=0.01).

*Upotreba nekonvencionalne magnetske rezonancije u prognozi multiple skleroze*

Brzi ili spori nastup invaliditeta u MS procijenjen je analizom stupnja i težine oštećenja tkiva u samim demijelinizacijskim žarištima i u »naizgled normalnome moždanom tkivu« bolesnika s KIS-om ili u ranoj fazi RRMS vrednovanjem niza pokazatelja (atrofija mozga, T1-hipointenzivna oštećenja), i upotrebom MTI, DWI i $^{1}$H-MRS. Dokaz atrofije mozga u ranoj fazi RRMS dobra je naznaka živčanih ispada koji će se pojaviti tijekom sljedećih pet godina.[19,88,101] Ukratko, nastupom atrofije mozga dolazi i do nepopravljivog oštećenja (slika 6). Sposobnost SŽS-a da nadoknađuje gubitak aksona i neurona ovisi o lokaciji atrofije i mogućnosti pričuve moždanoga tkiva. Kada stupanj oštećenja tog tkiva dosegne kritični prag, započinje invalidizirajući progresivan tijek bolesti.

Značajni suodnos nakupljanja oštećenja moždanoga tkiva tipa CR i progresije invalidnosti već od najranijih faza RRMS istaknut je u brojnim radovima.[87–90,100,154–158] Malena, ali značajna korelacija između oštećenja nižeg intenziteta signala u T1-mjerenoj slici i temeljnog invaliditeta potvrđena je za vrijeme dvogodišnjega kliničkog pokusa u kojem je skupina bolesnika s placebom bila uspoređena s 80 RRMS bolesnika s blagim do umjerenim invaliditetom u terapiji s IFN-β 1a.[89] U prvoj skupini zabilježeno je povećanje srednjeg opsega volumena oštećenja u T1-mjerenoj slici za 29,2% u usporedbi s drugom skupinom u kojoj je povećanje iznosilo tek 11.8%. Razvoj volumena oštećenja ovisi o prethodnoj upalnoj fazi bolesti i može se djelomično sprječavati imunomodulatorima. Uloga CR u toku MS zahtijeva daljnja istraživanja.

Svježa istraživanja MR pokazuju da su sitne promjene u normalnome moždanom tkivu povezane s povećanim rizikom od razvoja MS u bolesnika s KIS-om.[122–125] Mogućnost MTI u predviđanju kliničkog razvoja MS analizirane su u petogodišnjoj studiji: s jedne su se strane temeljne MTR vrijednosti u NAWM značajno razlikovale između stabilne i pogoršane faze MS; a s druge snažno korelirale sa stupnjem invaliditeta.[159] MTR je točno predvidio klinički razvoj bolesti u 15 od 18 bolesnika (jedan je nalaz bio lažno pozitivan, a dva lažno negativna), izražavajući pozitivnu prediktivnu vrijednost od čak 77%. MTR abnormalnosti, dakle, u NAWM mogu predvidjeti klinički razvoj MS.

$^{1}$H-MRS i DWI također pridonose prognozi MS.[16,134,160–163] De Stefano i sur. istražujući odnos integriteta aksona/neurona i težine invaliditeta u 29 RRMS bolesnika, dokazuju da su promjene vrijednosti NAA prema omjeru kreatinina u jasnome međuodnosu sa stupnjem invaliditeta. Autori zaključuju da je upravo oštećenje aksona ono što pridonosi slabljenju funkcija u MS bolesnika.[162]

Promjene u difuziji vode u NAWM istražene su u 19 bolesnika s KIS-om i 12 tzv. zdravih kontrola.[134] MR snimke učinjene odmah i nakon godine dana interpretirane su primjenom McDonaldovih kriterija za MS: ocijenjen je UVO u T2 i T1-mjerenoj slici u cijelome mozgu i ADC u NAWM. MS se javila u 13 bolesnika; u troje je ostala tek mogućnost razvoja. ADC je u NAWM bio znatno veći u bolesnika nego u kontrola nakon godine dana praćenja, ali ne u samom početku. DWI, dakle, nije sposobna otkriti promjene u NAWM bolesnika s KIS-om. Nakon godine dana, kada se u većine bolesnika razvila MS, abnormalnosti DWI u NAWM postaju očigledne. Te abnormalnosti koreliraju s UVO u T2-mjerenoj slici i pridonose živčanim ispadima i invaliditetu.

*Izradu rada pomogao je Projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske br. 062015.*

LITERATURA

1. *McFarland HF, Frank JA, Albert PS i sur.* Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. Ann Neurol 1992; 32(6):758-66.
2. *Benedict RH, Carone DA.* Brain atrophy, cognitive dysfunction and emotional disturbances in multiple sclerosis. U: Zivadinov R, Bakshi R, ur. Brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Hauppauge: Nova Biomedical Books; 2004, str. 137-66.
3. *Zivadinov R, Bakshi R.* Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. Front Biosci 2004;9:665-83.
4. *Thompson AJ, Miller D, Youl B i sur*. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. Neurology 1992;42(1):60-3.
5. *IFNβ Multiple Sclerosis Study Group*. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neurology 1995;45(7): 1277-85.
6. *Simon JH, Jacobs LD, Campion M i sur*. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 1998; 43(1):79-87.
7. *Li DK, Paty DW.* Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of relapses and disability by interferon-beta1a subcutaneously in multiple sclerosis. Ann Neurol 1999;46(2):197-206.
8. *Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K.* Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 1999;46(6):850-9.

9. *Molyneux PD, Miller DH.* Magnetic resonance imaging techniques to monitor phase III treatment trials. U: Filippi M, Arnold DL, Comi G, ur. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2000, str. 49-72.
10. *van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P i sur.* Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. Neurology 1998; 50(5):1282-8.
11. *Filippi M, Campi A, Dousset V i sur.* A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Neurology 1995;45:478-82.
12. *Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H.* Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. Brain Pathol 1996;6(3):259-74.
13. *Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF.* The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain 1998;121:3-24.
14. *Filippi M, Rovaris M, Comi G.* Introduction. U: Filippi M, Comi G, ur. New frontiers of MR-based techniques in multiple sclerosis. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2003, str. 1-3.
15. *Marković-Pleše S, McFarland HF.* Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. Curr Neurol Neurosci Rep 2001;1(3):257-62.
16. *Fu L, Matthews PM, De Stefano N i sur.* Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Brain 1998;121: 103-13.
17. *van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ i sur.* Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. Ann Neurol 1999;46(5):747-54.
18. *Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ.* Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. Brain 2002;125(Pt 8):1676-95.
19. *Fisher E, Rudick RA, Simon JH i sur.* Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. Neurology 2002;59(9):1412-20.
20. *Filippi M, Grossman RI.* MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. Neurology 2002;58(8):1147-53.
21. *Arnold DL, Matthews PM.* MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. Neurology 2002;58(8 Suppl 4):S23-31.
22. *Filippi M, Mastronardo G, Bastianello S i sur.* A longitudinal brain MRI study comparing the sensitivities of the conventional and a newer approach for detecting active lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1998;159(1):94-101.
23. *Filippi M, Horsfield MA, Ader HJ i sur.* Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. Ann Neurol 1998;43(4): 499-506.
24. *Miller DH, Albert PS, Barkhof F i sur.* Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force. Ann Neurol 1996;39(1): 6-16.
25. *Rovaris M, Rocca MA, Yousry I i sur.* Lesion load quantification on fast-FLAIR, rapid acquisition relaxation-enhanced, and gradient spin echo brain MRI scans from multiple sclerosis patients. Magn Reson Imag 1999;17(8):1105-10.
26. *Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A i sur.* Fast spin-echo and fast fluid-attenuated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. Am J Neuroradiol 1997;18(4): 699-704.
27. *Bakshi R, Ariyaratana S, Benedict RH, Jacobs L.* Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. Arch Neurol 2001;58(5):742-8.
28. *Gawne-Cain ML, O'Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH.* Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. Neurology 1997;49(2):364-70.
29. *Campi A, Pontesilli S, Gerevini S, Scotti G.* Comparison of MRI pulse sequences for investigation of lesions of the cervical spinal cord. Neuroradiology 2000;42(9):669-75.
30. *Gass A, Moseley IF, Barker GJ i sur.* Lesion discrimination in optic neuritis using high-resolution fat-suppressed fast spin-echo MRI. Neuroradiology 1996;38(4):317-21.
31. *Smith ME, Stone LA, Albert PS i sur.* Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. Ann Neurol 1993;33(5):480-9.
32. *Simon JH.* From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS. J Neuroimmunol 1999;98(1):7-15.
33. *Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F i sur.* Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. Ann Neurol 1998; 43(3):332-9.
34. *Kappos L, Moeri D, Radue EW i sur.* Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet 1999;353(9157):964-9.
35. *Molyneux PD, Tofts PS, Fletcher A i sur.* PreKISion and reliability for measurement of change in MRI lesion volume in multiple sclerosis: a comparison of two computer assisted techniques. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(1):42-7.
36. *Filippi M, Rovaris M, Capra R i sur.* A multi-centre longitudinal study comparing the sensitivity of monthly MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in multiple sclerosis. Implications for phase II clinical trials. Brain 1998;121:2011-20.
37. *Filippi M.* Enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Mult Scler 2000;6(5):320-6.
38. *Wolansky LJ, Bardini JA, Cook SD, Zimmer AE, Sheffet A, Lee HJ.* Triple-dose versus single-dose gadoteridol in multiple sclerosis patients. J Neuroimag 1994;4(3):141-5.
39. *Silver NC, Good CD, Barker GJ i sur.* Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. Brain 1997;120:1149-61.
40. *Miller DH, Rudge P, Johnson G i sur.* Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Brain 1988;111:927-39.
41. *Morgen K, Jeffries NO, Stone R i sur.* Ring-enchancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. Mult Scler 2001;7(3):167-71.
42. *He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LJ.* Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. Am J Neuroradiol 2001;22(4): 664-9.
43. *Rovira A, Alonso J, Cucurella G i sur.* Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. Am J Neuroradiol 1999;20(10):1939-45.
44. *Guttmann CR, Ahn SS, Hsu L, Kikinis R, Jolesz FA.* The evolution of multiple sclerosis lesions on serial MR. Am J Neuroradiol 1995;16(7): 1481-91.
45. *Petrella JR, Grossman RI, McGowan JC, Campbell G, Cohen JA.* Multiple sclerosis lesions: relationship between MR enhancement pattern and magnetization transfer effect. Am J Neuroradiol 1996;17(6):1041-9.
46. *Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI.* Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. Am J Neuroradiol 2000;21(5):869-74.
47. *Leist TP, Gobbini MI, Frank JA, McFarland HF.* Enhancing magnetic resonance imaging lesions and cerebral atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis. Arch Neurol 2001;58(1):57-60.
48. *Zivadinov R, Bagnato F, Nasuelli D i sur.* Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci 2004; 223(2):185-93.
49. *van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA i sur.* Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. Am J Neuroradiol 1998;19(4):675-83.
50. *Pretorius PM, Quaghebeur G.* The role of MRI in the diagnosis of MS. Clin Radiol 2003;58(6):434-48.
51. *O'Connor P.* Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. Neurology 2002;59(6 Suppl 3):S1-33.
52. *Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R.* Acute disseminated encephalomyelitis in children. Pediatrics 2002;110(2 Pt 1):e21.
53. *McDonald WI, Compston A, Edan G i sur.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50(1):121-7.
54. *Barkhof F, Rocca M, FranKIS G i sur.* Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. Ann Neurol 2003;53(6):718-24.
55. *CHAMPS Study Group.* MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. Neurology 2002;59(7):998-1005.
56. *Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA i sur.* New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Ann Neurol 2003;53(5):673-6.
57. *Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA i sur.* Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Ann Neurol 2002;52(1):47-53.
58. *Tintore M, Rovira A, Rio J i sur.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. Neurology 2003; 60(1):27-30.
59. *Tintore M, Rovira A, Rio J i sur.* Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? Ann Neurol 2005;57(2):210-5.
60. *Sastre-Garriga J, Tintore M, Rovira A i sur.* Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. Arch Neurol 2004;61(2):222-4.
61. *Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ i sur.* Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. Neurology 1993;43(12):2632-7.
62. *Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M.* Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. Radiology 1995;195(3):725-32.
63. *Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI i sur.* Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. Brain 1996;119: 701-8.

64. *Bot JC, Barkhof F, Polman CH i sur.* Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. Neurology 2004;62(2):226-33.
65. *Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF i sur.* Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1996;46(2):373-8.
66. *Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE i sur.* MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60(1):15-9.
67. *Yousry TA, Fesl G, Walther E, Voltz R, Filippi M.* Triple dose of gadolinium-DTPA increases the sensitivity of spinal cord MRI in detecting enhancing lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1998;158(2): 221-5.
68. *Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF i sur.* Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. Brain 1996;119: 709-14.
69. *O'Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C i sur.* Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(3):353-7.
70. *Trop I, Bourgouin PM, Lapierre Y i sur.* Multiple sclerosis of the spinal cord: diagnosis and follow-up with contrast-enhanced MR and correlation with clinical activity. Am J Neuroradiol 1998;19(6):1025-33.
71. *Lycklama a Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P i sur.* MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. Am J Neuroradiol 1997;18(6):1041-8.
72. *Bakshi R, Kinkel PR, Mechtler LL i sur.* Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. Eur J Neurol 1998;5(1):35-48.
73. *Bakshi R, Glass J, Louis DN, Hochberg FH.* Magnetic resonance imaging features of solitary inflammatory brain masses. J Neuroimag 1998; 8(1):8-14.
74. *Wingerchuk DM, Weinshenker BG.* Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. Neurology 2003;60(5): 848-53.
75. *Tranvserse Myelitis Consortium Working Group*. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002; 59(4):499-505.
76. *Poser CM, Paty DW, Scheinberg L i sur.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13(3):227-31.
77. *Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF i sur.* MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Neurology 1988;38(2):180-5.
78. *Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S i sur.* Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology 1988;38 (12):1822-5.
79. *Barkhof F, Filippi M, Miller DH i sur.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997;120:2059-69.
80. *Tintore M, Rovira A, Martinez MJ i sur.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000; 21(4):702-6.
81. *Giovannoni G, Bever CT Jr.* Patients with clinically isolated syndromes suggestive of MS: does MRI allow earlier diagnosis? Neurology 2003; 60(1):6-7.
82. *Thompson AJ, Polman CH, Miller DH i sur.* Primary progressive multiple sclerosis. Brain 1997;120:1085-96.
83. *Wolinsky JS.* The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;206(2):145-52.
84. *Miller DH, Filippi M, Fazekas F i sur.* Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. Ann Neurol 2004;56(2):273-8.
85. *Brex PA, Miszkiel KA, O'Riordan JI i sur.* Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70(3): 390-3.
86. *Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA i sur.* The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003;61(5):602-11.
87. *Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C i sur.* Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. J Neurol Sci 2000;174(2):85-91.
88. *Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R i sur.* Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology 2001;57(7):1239-47.
89. *Simon JH, Lull J, Jacobs LD i sur.* A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology 2000; 55(2):185-92.
90. *Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Bruck W.* A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 2001;49(6):793-6.
91. *Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R.* Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. Arch Neurol 2004;61(2): 226-30.
92. *Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R.* A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;208(1-2):57-65.
93. *Zivadinov R, Bakshi R.* Brain and Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis. Hauppauge, NY: Nova Biomedical Books; 2004.
94. *Jacobs LD, Beck RW, Simon JH i sur.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000;343(13):898-904.
95. *Beck RW, Chandler DL, Cole SR i sur.* Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. Ann Neurol 2002;51(4):481-90.
96. *Comi G, Filippi M, Barkhof F i sur.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001;357(9268):1576-82.
97. *Filippi M, Rovaris M, Inglese M i sur.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9444):1489-96.
98. *Rovaris M, Filippi M.* Interventions for the prevention of brain atrophy in multiple sclerosis : current status. CNS Drugs 2003;17(8):563-75.
99. *Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L.* Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology 1999;53(8):1698-704.
100. *Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D i sur.* A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70(6): 773-80.
101. *Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E i sur.* A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with Interferon-beta. Eur J Neurol 2002;9(6):645-55.
102. *Zivadinov R, Zorzon M.* Is gadolinium enhancement predictive of the development of brain atrophy in multiple sclerosis? A review of the literature. J Neuroimag 2002;12(4):302-9.
103. *Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Jacobs L.* Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. J Neuroimag 2001;11(2):129-36.
104. *Zivadinov R, De Masi R, Nasuelli D i sur.* MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuroradiology 2001;43(4):272-8.
105. *Zivadinov R, Bakshi R.* Role of MRI in multiple sclerosis II: brain and spinal cord atrophy. Front Biosci 2004;9:647-64.
106. *Zivadinov R, Bakshi R.* Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. J Neuroimag 2004;14(3(Suppl)):S27-S35.
107. *Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA i sur.* Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. Neuroreport 2000; 11(6):1153-8.
108. *Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D i sur.* Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. J Neurol 2001;248(5):416-21.
109. *Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D i sur.* Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2002;9(5):491-6.
110. *Janardhan V, Bakshi R.* Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2000;57(10):1485-91.
111. *Minagar A, Gonzales Toledo E, Alexander JS.* Central Nervous System Atrophy in Multiple Sclerosis: Mechanisms. U: Zivadinov R, Bakshi R, ur. Brain and Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis. Hauppauge, NY: Nova Biomedical Books; 2004, str. 5-14.
112. *Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA i sur.* T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 2002;59(1):62-8.
113. *Bakshi R, Dmochowski J, Shaikh ZA, Jacobs L.* Gray matter T2 hypointensity is related to plaques and atrophy in the brains of multiple sclerosis patients. J Neurol Sci 2001;185(1):19-26.
114. *Luks TL, Goodkin DE, Nelson SJ i sur.* A longitudinal study of ventricular volume in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2000;6(5):332-7.
115. *Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH.* Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. Brain 2002;125:327-37.

116. *Brex PA, Jenkins R, Fox NC i sur.* Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. Neurology 2000; 54(8):1689-91.
117. *Brex PA, Leary SM, O'Riordan JI i sur.* Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70(4):544-7.
118. *Dalton CM, Brex PA, Jenkins R i sur.* Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73(2):141-7.
119. *Dalton CM, Chard DT, Davies GR i sur.* Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. Brain 2004;127: 1101-7.
120. *van Buchem MA, McGowan JC, Kolson DL, Polansky M, Grossman RI.* Quantitative volumetric magnetization transfer analysis in multiple sclerosis: estimation of macroscopic and microscopic disease burden. Magn Reson Med 1996;36(4):632-6.
121. *Rovaris M, Filippi M.* Magnetization transfer imaging. U: Filippi M, Comi G, ur: New frontiers of MR-based techniques in multiple sclerosis. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2003, str. 11-32.
122. *Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M.* Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. Am J Neuroradiol 2000;21(6):1034-8.
123. *Filippi M, Inglese M, Rovaris M i sur.* Magnetization transfer imaging to monitor the evolution of MS: a 1-year follow-up study. Neurology 2000;55(7):940-6.
124. *Brex PA, Leary SM, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH.* Magnetization transfer imaging in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2001;22(5):947-51.
125. *Traboulsee A, Dehmeshki J, Brex PA i sur.* Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. Neurology 2002;59(1):126-8.
126. *Gonen O, Grossman RI.* Global brain proton spectroscopy in MS. U: Filippi M, Comi G, ur: New frontiers of MR-based techniques in multiple sclerosis. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2003, str. 47-71.
127. *Davie CA, Barker GJ, Webb S i sur.* Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axon loss. Brain 1995;118:1583-92.
128. *Brex PA, Gomez-Anson B, Parker GJ i sur.* Proton MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. J Neurol Sci 1999;166(1):16-22.
129. *Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A i sur.* Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Neuroimage 2003;18(4):847-55.
130. *Filippi M, Bozzali M, Rovaris M i sur.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. Brain 2003; 126:433-7.
131. *Maldjian JA, Grossman RI.* Future applications of DWI in MS. J Neurol Sci 2001;186 Suppl 1:S55-57.
132. *Fabiano AJ, Sharma J, Weinstock-Guttman B i sur.* Thalamic involvement in multiple sclerosis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. J Neuroimag 2003;13(4):307-14.
133. *Cercignani M, Inglese M, Pagani E, Comi G, Filippi M.* Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2001;22(5):952-8.
134. *Caramia F, Pantano P, Di Legge S i sur.* A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. Magn Reson Imaging 2002;20(5):383-8.
135. *Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT i sur.* Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(4):441-9.
136. *Filippi M, Rocca M, Falini A.* A functional MRI study of patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. J Neurology 2002;249(Suppl 1):I/20.
137. *Pantano P, Iannetti GD, Caramia F i sur*. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. Brain 2002; 125:1607-15.
138. *Pantano P, Mainero C, Iannetti GD i sur.* Contribution of corticospinal tract damage to cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. Neuroimage 2002;17(4):1837-43.
139. *Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG.* Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343(13):938-52.
140. *Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR.* Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. A clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 1986;43(5):452-5.
141. *Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI i sur.* The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. Brain 1987;110:1579-616.
142. *Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownscheidle CM.* Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. Ann Neurol 1997;41(3):392-8.
143. *Optic Neuritis Study Group*. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Neurology 1997; 49(5):1404-13.
144. *Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE i sur.* The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. Brain 1993; 116:135-46.
145. *Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP i sur.* Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Neurology 1994;44(4):635-41.
146. *O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP i sur.* The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. Brain 1998;121:495-503.
147. *Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ i sur*. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. Neurology 1999;52(3):599-606.
148. *Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH.* A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med 2002;346(3):158-64.
149. *Losseff NA, Miller DH, Kidd D, Thompson AJ.* The predictive value of gadolinium enhancement for long term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis – preliminary results. Mult Scler 2001;7(1):23-5.
150. *Losseff NA, Kingsley DP, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ.* Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disability in primary and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 1996;1(4):218-22.
151. *Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M i sur.* Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62(3): 285-7.
152. *Simon JH.* Contrast-enhanced MR imaging in the evaluation of treatment response and prediction of outcome in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging 1997;7(1):29-37.
153. *Giovannoni G, Lai M, Thorpe J i sur.* Longitudinal study of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: correlation with gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. Neurology 1997;48(6):1557-65.
154. *Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA i sur.* Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. Neurology 1996;47(6):1469-76.
155. *Koziol JA, Wagner S, Sobel DF i sur.* Predictive value of lesions for relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2001;22(2):284-91.
156. *Wagner S, Adams H, Sobel DF i sur*. New hypointense lesions on MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Eur Neurol 2000; 43(4):194-200.
157. *Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S i sur.* Interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on hypointense lesion volume on T1 weighted images. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67(5):579-84.
158. *Bagnato F, Jeffries N, Richert ND i sur.* Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. Brain 2003;126:1782-9.
159. *Santos AC, Narayanan S, de Stefano N i sur.* Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. J Neurol 2002;249(6):662-8.
160. *Arnold DL, Riess GT, Matthews PM i sur.* Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. Ann Neurol 1994; 36(1):76-82.
161. *De Stefano N, Matthews PM, Narayanan S, FranKIS GS, Antel JP, Arnold DL.* Axonal dysfunction and disability in a relapse of multiple sclerosis: longitudinal study of a patient. Neurology 1997;49(4): 1138-41.
162. *De Stefano N, Matthews PM, Fu L i sur.* Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. Brain 1998;121:1469-77.
163. *Parry A, Corkill R, Blamire AM i sur.* Beta-Interferon treatment does not always slow the progression of axonal injury in multiple sclerosis. J Neurol 2003;250(2):171-8.

# NEUROFIBROMATOZA TIP 2 (CENTRALNA NEUROFIBROMATOZA ILI BILATERALNI AKUSTIČKI NEUROMI, VESTIBULARNI ŠVANOMI): OD FENOTIPA DO GENA

## NEUROFIBROMATOSIS TYPE 2 (CENTRAL NEUROFIBROMATOSIS OR BILATERAL ACOUSTIC NEUROMAS, VESTIBULAR SCHWANNOMAS): FROM PHENOTYPE TO GENE

ZLATKO SABOL, LJILJANA KIPKE-SABOL, PAVLE MIKLIĆ, SANJA HAJNŠEK-PROPADALO, FILIP SABOL*

**Deskriptori:** Neurofibromatoza, tip 2 – dijagnoza, genetika, liječenje

**Sažetak.** Neurofibromatoza tip 2 (NF2) autosomno-dominantna je bolest koja predisponira razvoj bilateralnih vestibularnih švanoma (neurinoma), drugih tumora središnjeg i perifernoga živčanog sustava (multipli meningeomi, neurofibromi i dr.) i očnih poremećaja (katarakta). NF2-gen je tumorski supresorski gen, lokaliziran na kromosomu 22q12 i enkodira protein zvan švanomin ili merlin koji je sličan skupini membranskih citokoštanih proteina ERM (ezrin-radiksin-meozin proteini). Oko 50% svih slučajeva su nove germinativne genske mutacije, premda oko 30% prividno sporadičnih slučajeva predstavljaju somatski mozaicizam.Većina utvrđenih mutacija NF2-gena su germinativne točkaste mutacije koje rezultiraju skraćenjem ili odsutnošću C-terminalnog dijela švanomina. NF2 se različito klinički očituje s dva osnovna tipa: teški oblik s ranim početkom i progresivnim rastom tumora i umjereni oblik koji ima kasniji početak i manje agresivni tijek. Genotipno-fenotipne korelacije upućuju na mnogo veću varijabilnost kliničke ekspresije bolesti. U ovom članku raspravljamo o epidemiologiji, genskim i kliničkim karakteristikama, dijagnostičkim kriterijima i postupcima, probiru rizičnih osoba te preporukama za zbrinjavanje i liječenje bolesnika s NF2.

**Descriptors:** Neurofibromatosis 2 – diagnosis, genetics, therapy

**Summary.** Neurofibromatosis type 2 (NF2) is an autosomal dominant disease that predisposes to bilateral vestibular schwannomas (neurinomas), other central and peripheral nervous system tumours (multiple meningeomas and neurofibromas) and ocular abnormalities (cataract). The NF2 tumour suppresor gene is localised on chromosome 22q12 and encodes protein called schwannomin or merlin which is related to a family of cytoskeleton-to-membrane proteins linkers ERM (ezrin-radixin-moesin proteins). About 50% of all cases are new germline mutations, although about 20% of apparently sporadic cases represent somatic mosaicism. The majority of observed germline NF2 mutations are point mutations which result in schwannomin with an altered or absent C-terminal domain. NF2 has a variable clinical presentation, with two basic types: severe type having early onset and progressive growth of tumors and the milder type having later onset and less aggressive course. The genotype-phenotype correlations indicate a greater variability of clinical disease expression. In this paper we discuss the epidemiology, genetic and clinical characteristics, diagnostic criteria, investigations, screening for risk persons and recommendations for care and therapy of patients with NF2.

Liječ Vjesn 2006;128:309–316

Neurofibromatoza (NF) dugo je vremena smatrana jedinstvenim kliničkim entitetom s različitim kliničkim izražavanjem. Radi se o više bolesti koje imaju raznolike kliničke manifestacije, iako se u nekima preklapaju te različito nasljeđivanje, tijek i prognozu. Prije stotinjak godina i još dugo poslije, neurofibromatoza tip 2 (NF2) ili bilateralni akustički neuromi (neurinomi, neurolemomi) ili vestibularni švanomi kako se najčešće nazivaju u suvremenoj literaturi, opisivana je kao »centralna« NF, oblik Von Recklinghausenove bolesti, periferne NF ili neurofibromatoze tip1 (NF1).[1,2] NF2 karakterizira prisutnost bilateralnih akustičkih neurinoma i živčanih tumora drugih lokalizacija. Odsutni su ili rijetko nazočni tzv. periferni znakovi bolesti, prije svega kutani neurofibromi i pigmentne promjene tipa pjega boje bijele kave – *café au lait* pjege (»zaštitni« znakovi NF1). Prije petnaestak godina, nakon otkrića različitih gena, lokaliziranih na 17. kromosomu za NF1[3] i na 22. kromosomu za NF2[4] ove dvije bolesti konačno su odijeljene u dva posebna klinička i genetička entiteta.

Prvi vjerojatan slučaj NF2 opisao je Wishart[5] 1822. godine. Njegov mladi bolesnik imao je multiple intrakranijalne tumore dure i kranijalnih živaca, uključujući i bilateralne tumore VIII. živca, ali bez zabilježenih kožnih promjena. Gardiner i Frazier[6] 1930. godine dokazali su autosomno-dominantni način nasljeđivanja bolesti u jednoj obitelji analizom čak 38 slučajeva u pet generacija.

Učestalost NF2 je nepoznata, ali je nedvojbeno značajno manja od one NF1. U velikome populacijskom istraživanju Evansa i sur.[7] u Engleskoj utvrđena prevalencija 1:210.000 (4,7–8,6/milijun stanovnika opće populacije) odražava samo broj simptomatskih bolesnika dijagnosticiranih u određenom vremenskom razdoblju. Prava incidencija na rođenju mnogo je viša – 1:33.000–40.562. Prema najnovijim podacima istih autora incidencije su čak i više: godišnja prevalencija 1:85.000 (11,8/milijun), a incidencija na rođenju 1:25.000.[8] U manjem istraživanju za područje južne Finske

* **Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, Zagreb** (prim. mr. sc. Zlatko Sabol, dr. med.; mr. sc. Ljiljana Kipke-Sabol, dr. med.; Filip Sabol, cand. med.), **Klinika za neurokirurgiju, KBC, Zagreb** (prof. dr. sc. Pavle Miklić, dr. med.), **Klinika za neurologiju, KBC, Zagreb** (doc. dr. sc. Sanja Hajnšek-Propadalo, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. Z. Sabol, dr. med., Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, IV. cvjetno naselje 21, 10 000 Zagreb

Primljeno 2. studenoga 2005., prihvaćeno 30. svibnja 2006.

Tablica – Table 1. *Dijagnostički kriteriji za NF2 / Diagnostic criteria for NF2*

| |
|---|
| NIH kriteriji / NIH criteria[10,11] |
| 1. Bilateralni tumor VIII. živca viđen primjerenim tehnikama pregleda, npr. CT ili MR mozga uz primjenu kontrastnog sredstva (gadolinium) / Bilateral VIIIth nerve masses seen with appropriate imaging techniques, e.g. CT or MR with gadolinium or |
| ili/or |
| 2. Rođak u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili potomak) s NF2 + / A first-degree relative (parent, sibling or offspring) with NF2 plus |
| a) unilateralni tumor VIII. živca/unilateral VIIIth nerve mass or |
| b) bilo koja od sljedećih promjena: neurofibrom, meningeom, gliom, švanom, juvenilno stražnje supkapsularno zamućenje leće / any of following changes: neurofibroma, meningeoma, schwannoma, juvenile posterior subcapsular lenticular opacity |
| Dodatni kriteriji po Evansu i sur.[20] |
| 1. Bilateralni vestibularni švanomi / Bilateral vestibular schwannomas |
| ili/or |
| 2. Pozitivna obiteljska anamneza za NF2 + / Family history of NF2 plus |
| a) unilateralni vestibularni švanom ili / unilateral vestibular schwannoma, or |
| b) bilo koji od sljedećih znakova: meningeom, gliom, neurofibrom, švanom i stražnja supkapsularna katarakta, cerebralne kalcifikacije / any one of: meningeoma, glioma, neurofibroma, schwannoma, posterior subcapsular lenticular opacities, cerebral calcification |
| ili/or |
| 3. Unilaterni vestibularni švanom + jedna ili više promjena navedenih pod b) / Unilateral vestibular schwannoma plus one or more changes mentioned under b) |
| ili/or |
| 4. Multipli meningeomi (dva ili više) + unilateralni vestibularni švanom / Multiple meningeomas (two or more) plus unilateral vestibular schwannoma |
| ili/or |
| 5. Multipli meningeomi (dva ili više) + jedna ili više promjena navedenih pod b) / Multiple meningeoma (two or more) plus one or more changes mentioned under b/ |

utvrđena je incidencija na rođenju 1:87.000.[9] Razlike između viših učestalosti na rođenju i manjih prevalencija dijagnosticirane NF2 proizlaze iz činjenice da većina bolesnika ne dobije simptome i znakove do trećeg ili kasnijih desetljeća života, a mnogi i umiru prije kliničkog početka bolesti.

## Dijagnostički kriteriji – klinička slika

Vodeći klinički znak NF2 su bilateralni akustički neurinomi ili vestibularni švanomi. Ovi tumori mogu se razviti i iz drugih kranijalnih te spinalnih i perifernih živaca. Drugi tumori po učestalosti su intraspinalni i intrakranijalni meningeomi (uključujući i meningeome očnih živaca) te niskodiferencirani moždani ependimomi i gliomi.

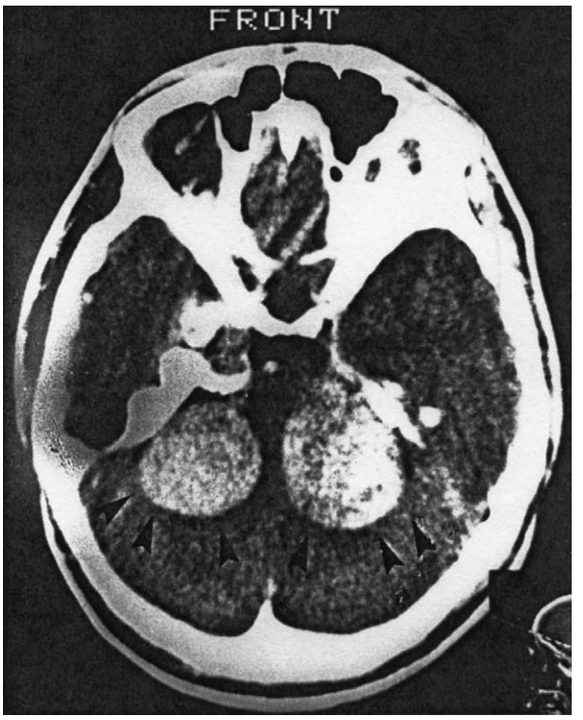
*Klinički dijagnostički kriteriji* za NF2, preporučeni od američkoga Nacionalnog instituta za zdravlje (tzv. NIH kriteriji) 1988. godine[10] i dopunjeni 1991. godine[11] općeprihvaćeni su u svakodnevnome kliničkom radu. Evans i sur.[12] na temelju istraživanja u skupini od 120 bolesnika s NF2 uočili su da navedeni kriteriji ne zadovoljavaju dijagnozu u nekih nedvojbenih bolesnika. Osobito se to odnosi na sporadične i one bolesnike bez akustičkih neurinoma, ali s multiplim meningeomima ili švanomima koji mogu prethoditi razvoju tumora VIII. živca tijekom dužeg razdoblja. NIH i dopunjeni Evansovi kriteriji prikazani su na tablici 1. Ni navedeni ni drugi dijagnostički klinički kriteriji nisu dovoljno sigurni za početnu dijagnostičku procjenu za sve bolesnike s NF2, što upućuje na potrebu njihove izmjene i dopune.[13]

U zadnjih petnaest godina u svojim smo ustanovama dijagnosticirali, liječili i klinički pratili devet bolesnika s NF2 koji su ispunjavali navedene kliničke dijagnostičke kriterije. Kliničke značajke i tijek njihove bolesti detaljno ćemo prikazati u posebnom članku.

*Vestibularni švanomi* po histološkoj su građi benigni tumori Schwannovih stanica koje grade mijelinske ovojnice perifernih živaca. U općoj populaciji oko 95% vestibularnih švanoma je sporadično i unilateralno, a 5%–7% javlja se u sklopu NF2, najčešće bilateralno (slika 1) u kojoj su najstalniji i patognomoničan znak bolesti. Iz nepoznatih razloga njihov razvoj češće počinje u vestibularnoj nego u kohlearnoj grani VIII. živca, najčešće u blizini unutarnjega slušnog otvora ili u samom unutarnjem slušnom kanalu.[14,15] Tumori rastu sporo, obično šire unutarnji otvor slušnog kanala, a zbog manjeg otpora okolnih struktura češće rastu medijalno u pontocerebelarni kut nego lateralno u kanal. Veliki tumori mogu komprimirati jedan ili više susjednih kranijalnih živaca (V, VII, IX, X, XI).[16] Stope rasta vestibularnih švanoma različite su, čak i među bolesnicima jednake dobi u istoj obitelji. Općenito su više u mlađih bolesnika.[17,18] Najraniji simptomi u obliku slabljenja sluha, često jednostrano, javljaju se obično u drugom ili trećem desetljeću života, rijetko u dječjoj dobi.[19–21] U populacijski temeljenom istraživanju u Engleskoj[21] samo u 61 od 334 bolesnika (18%) bolest se počela očitovati u dobi mlađoj od 15 godina. Prvi simptomi sporadičnih unilateralnih vestibularnih švanoma javljaju se poslije četvrtog ili petog desetljeća života. Manifestiraju se kao progresivno slabljenje sluha do gluhoće u 31%–44% (jednostrana u 21%–35%), zujanje u ušima i/ili vrtoglavica ili nestabilnost u hodu u 8–10% slučajeva.[20–24] Navedene smetnje mogu biti praćene kljenutima ličnog živca, ispadima osjeta, hemiparezama, glavoboljama i poremećajima vida ili su čak prvi znak bolesti u oko 10% bolesnika.[22] Vrlo veliki tumori mogu komprimirati moždano deblo i mali mozak s posljedičnim porastom intrakranijalnog tlaka i dovesti do cerebelarne hernijacije.[16]

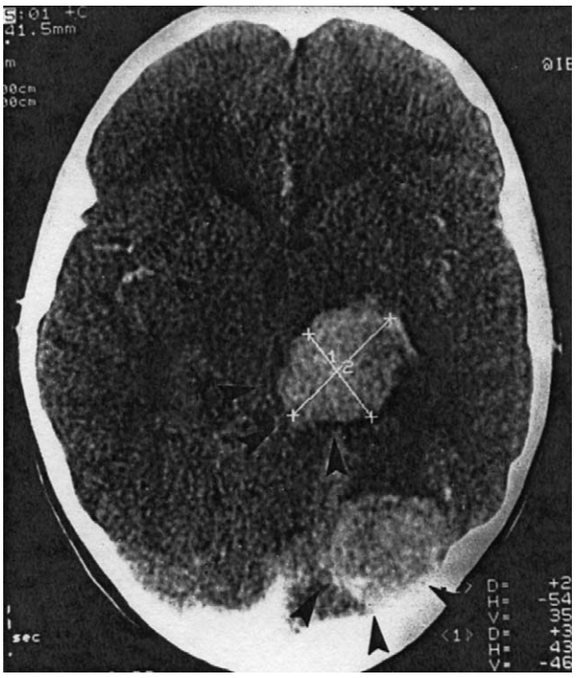
Istraživanja Sobela i Wanga[25] pokazuju određene razlike u histološkim slikama bilateralnih vestibularnih i sporadičnih unilateralnih švanoma, što bi moglo upućivati na njihovu različitu biološku prirodu.Vestibularni švanomi u NF2 imaju multilobularni rast i češće tkivnu udruženost švanomatoznih i meningeomatoznih struktura za razliku od sporadičnih unilateralnih tumora koje karakteriziraju izrazitija vaskularna proliferacija, tromboze i krvarenja.

Ponekad primarno mjesto nastanka švanoma mogu biti i drugi kranijalni živci, osobito V, a nikada I. i II. jer ne sadržavaju Schwannove stanice.[20] Multipli švanomi u odsutnosti bilateralnih vestibularnih švanoma upućuju na tzv. švanomatozu. Nekada je smatrana sporadičnom nenasljednom bolešću ili mozaičkim (segmentalnim) oblikom NF2.[26] Genska ispitivanja švanoma i odsutnost germinativnih mutacija NF2-gena[27] odnosno najnovija otkrića različitih mutacija NF2-gena u različitim tumorima istih bolesnika upućuju na to da se radi o posebnome kliničkom entitetu.[28–30]




Slika 1. *CT kranija pokazuje opsežne vestibularne švanome (označene strelicama) u našeg bolesnika (dob 23 godine)*

Figure 1. *Cranial CT scan showing large vestibular schwannomas (arrows) of our patient (male, age 23 years)*



Slika 2. *CT kranija pokazuje dva meningeoma u centrotemporalnoj i okcipitalnoj regiji lijevo (označene strelicama) u naše bolesnice (dob 9.5 godina)*

Figure 2. *Cranial CT scan showing two meningeomas in the left centrotemporal and occipital region of the brain (arrows) in our patient (9.5-year old girl)*

*Spinalni tumori*, česti u NF2 obično su multipli intraduralni i ekstramedularni tumori koji rastu iz stražnjih korjenova kralježnične moždine. Istraživanja[23,31,32] u kojima je učinjen pregled cijele kralježnične moždine s magnetskom rezonancijom (MRI) pokazala su učestalost ovih tumora od 63% do 89%. Većina njih je bila asimptomatska (25%–35% bolesnika imalo je simptome). Zbog visoke incidencije asimptomatskih spinalnih lezija u bolesnika s NF2 preporučuje se njihov probir (engl. screening) s MRI u više presjeka, uz obveznu primjenu kontrastnog sredstva.[33] Ekstramedularni tumori histološki su najčešće švanomi, meningeomi i neurofibromi, a intramedularni – ependimomi, astrocitomi i rijetko švanomi i gangliogliomi.[31,32,34–37] Intramedularna švanoza ili švanomatoza predstavlja mikroskopska žarišta Schwannovih stanica u spinalnoj meduli. Mogu se javiti kao izolirane lezije ili udružene s tumorima glijalnih ili Schwannovih stanica. Biološka priroda ovih promjena je dvojbena. Nastaju ili displastičkim procesima ili reaktivnom proliferacijom Schwannovih stanica. Švanoza koja potječe od perivaskularnoga vezivnog tkiva ponekad se imenuje i kao angioneuromatoza.[38]

Intrakranijalni *meningeomi* potječu od arahnoidalnih stanica meninga. Najčešće su multipli (slika 2) i javljaju se u oko polovice bolesnika s NF2.[20,23,24] Klinički simptomi, ovisno o lokalizaciji, manifestiraju se kao mišićne pareze/paralize, epileptički napadaji, ispadi senzibiliteta, vidni poremećaji, promjene intelekta i osobnosti ili kao prolazni ishemički cerebrovaskularni inzulti.

*Meningeoangiomatoza* predstavlja displastičke hamartomske lezije građene od meningoendotelnih i vaskularnih staničnih elemenata. U NF2 javlja se obično u kori mozga, a rjeđe u talamusu i mezencefalonu. Ne mora imati simptome. Rubinstein[39] je našao ove promjene na obdukciji u 4/11 bolesnika s NF2.

*Glijalni tumori* su pilocitički astrocitomi i ependimomi. Histološki su benigne prirode i u NF2 se ne razlikuju od onih u sporadičnih slučajeva. Za razliku od NF1, gliomi vidnog puta ne javljaju se u NF2 s većom učestalošću od one u općoj populaciji.

U oko 50% bolesnika s NF2 razvijaju se i *tumori perifernih živaca*, najčešće švanomi, a rjeđe neurofibromi ili miješani tumori.[20,40] Različita su izgleda, ili kao diskretni, blago uzdignuti, hrapavi i dobro ograničeni kožni plakovi veličine manje od 2 cm u promjeru, ili potkožna multipla nodularna zadebljanja duž većih perifernih živaca, a najrjeđe poput dermalnih neurofibroma u NF1, ali brojčano manji od potonjih. U bolesnika s NF2 opisane su i lezije perifernih živaca bez udruženosti s tumorima poput *mononeuritis multiplex*,[41] distalne simetrične senzomotoričke neuropatije[42,43] i fokalne amiotrofije.[44–45] Patogeneza polineuropatija u NF2 je nepoznata. Novija istraživanja[43] upućuju na njezinu multifaktorsku etiopatogenezu. Nastaju ili kao posljedica razvoja malih endoneurijalnih tumorčića, difuzne proliferacije Schwannovih stanica ili proliferacije perineurijalnih stanica.

*Očne* su *promjene* jedna od istaknutijih promjena u NF2 i imaju kliničku dijagnostičku vrijednost. 60%–80% bolesnika ima presenilne (juvenilne) posteriorne supkapsularne/kapsularne katarakte.[20,46–48] Njima mogu prethoditi kortikalna klinasta zamućenja leće, prisutna već na rođenju. Katarakte se najčešće razvijaju u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi bolesnika te se mogu pojaviti i prije simptoma vestibularnih švanoma. Uzrok slabovidnosti u bolesnika s NF2, osim katarakte, mogu biti i meningeomi, perineuralne kalcifikacije očnog živca, opsežni retinalni hamartomi i fibrozne makulo-

patije.[48–51] Dijagnostička zamjena potonjih promjena s retinoblastomom može dovesti do kobnih posljedica – odstranjenja oka u prvim godinama života.[52] Lischevi noduli irisa, jedna od dijagnostičkih promjena za NF1, nisu nađeni u ispitivanjima velikih skupina ispitanika s NF2, već samo u pojedinačnim slučajevima.[53,54]

*Kožne promjene* tipa pjega boje bijele kave (*café au lait* pjege) u NF2 javljaju se s mnogo manjom učestalošću i u manjem broju nego u bolesnika s NF1 (25%–50% bolesnika s NF2 ima ove promjene). Aksilarna i ingvinalna pjegavost, inače dijagnostički znak za NF1, ne javlja se u bolesnika s NF2.[20,40,55]

Dosadašnja istraživanja pokazala su čvrstu intrafamilijarnu sličnost u kliničkom tijeku bolesti NF2. Osobito se to odnosi na dob bolesnika u vrijeme prvih simptoma i početka gubitka sluha te broj meningeoma.[56] Ima mišljenja da se unutar kliničkog spektra NF2 mogu razlikovati određeni fenotipovi s obzirom na stupanj težine bolesti.[57,58] Eldridge i sur.[58] klasificirali su NF2 u dva osnovna tipa: 1/ laki umjereni oblik (Gardiner), prema bolesnicima obitelji opisane od Gardinera i Fraziera.[8] Karakteriziraju ga kasniji razvoj i kliničko izražavanje bilateralnih vestibularnih švanoma, spora progresija gubitka sluha i mali broj (ne više od jedan) pridodanih drugih tumora kao što su spinalni tumori ili meningeomi; 2/ teški oblik (Wishart) koji je imao bolesnik opisan od Wisharta[7] – rani početak razvoja bilateralnih vestibularnih švanoma, meningeoma i spinalnih tumora u velikom broju, brzi klinički razvoj bolesti koji dovodi do teškog invaliditeta. Premda se navedeni fenotipovi NF2 mogu povremeno potvrditi specifičnim genskim mutacijama, suvremena molekularna genetička ispitivanja u cilju utvrđivanja fenotipno-genotipnih korelacija upućuju na mnogo veću promjenljivost kliničke ekspresije bolesti.

## Genetika

NF2 je autosomno-dominantna bolest s penetracijom gena od približno 100% u dobi od 60 godina.[7,22] Do sada je objavljeno tek nekoliko slučajeva genske nepenetrantnosti.[22,59] Više od polovice bolesnika su tzv. sporadični slučajevi s novom genskom mutacijom.[7,21,60] One mogu nastati u germinativnim stanicama njihovih roditelja (tzv. prezigotičke mutacije) ili u bilo kojoj stanici poslije fertilizacije i stanici u diobi u tijeku procesa kariokineze i citokineze (tzv. postzigotičke mutacije). Potonje mutacije mogu imati za posljedicu somatski mozaicizam koji se javlja u 25%–30% u bolesnika s novom mutacijom NF2-gena.[32,61–64] Mehanizam nastanka mutacija NF2-gena je nepoznat. Zapažanja da maternalno naslijeđena NF2 ima lošiji klinički tijek od paternalnoga familijarnog oblika u smislu ranijeg početka simptoma i brže progresije bolesti[7,65] upućuje na mogućnost da bi promjena gena kod implantacije jajašca mogla biti važna za klinički tijek NF2.[66] Stopa mutacije gena procijenjena je na $6.5\times10^{-6}$,[7] slično kao za gen Von Hippel-Lindauove bolesti ($4.4\times10^{-6}$),[67] a manja za gen NF1- $3.1–10.4\times10^{-5}$.[68]

*Gen NF2 i njegov protein – švanomin (merlin)*

Početna istraživanja s ciljem otkrivanja lokalizacije i strukture NF2-gena bila su temeljena na brojnim citogenetičkim ispitivanjima najčešćih promjena bolesti – meningeoma i vestibularnih švanoma. Zang i Singer[69,70] u kulturi svježega tumorskog tkiva meningeoma otkrili su monosomiju kromosoma 22, što je potvrđeno i u više kasnijih istraživanja.[71,72] Parcijalni manjak distalnog dijela dugog kraka kromosoma 22 bio je nađen u 10%–30% citogenetičkih analiza tumora, upućujući na kritično mjesto za lokalizaciju NF2-gena.U četiri bazična molekularna genetička ispitivanja[73–76] također je dokazan manjak alela na kromosomu 22 u velikom broju ispitanih meningeoma. Iste kromosomske promjene nađene su i u sporadičnim vestibularnim,[77,78] ali i u nevestibularnim švanomima,[79,80] kasnije potvrđene DNA ispitivanjima,[81] što upućuje na zajedničke procese tumorogeneze ovih tumora, bez obzira na lokalizaciju. Nalazi brojnih germinativnih delecija u bolesnika s NF2 doveli su i do otkrića proteina NF2-gena na mjestu 22q12.1,[82,83] nazvanom *švanomin* ili *merlin*, zbog velike sličnosti sa skupinom membranskih citoskeletnih proteina ERM (ezrin-radiksin-moezin proteini). Gen je dužine 90 kb s najmanje17 eksona sastavljenih od 595 aminokiselina. Iako je utvrđeno međudjelovanje između švanomina i aktinskih struktura koštanih stanica[84,85] njegova je prava funkcija nepoznata. Međutim, brojni nalazi bialeličke inaktivacije NF-gena u švanomima, meningeomima i mezoteliomima upućuju na funkciju švanomina kao tumorskoga supresorskoga gena.[81,82,86]

*Genske promjene*

Standardnom DNA tehnologijom kao što su metoda analize jednolančanih molekula DNA – SSCP (od engl. single strand conformation polymorphism analysis), denaturirajuća gradijentna gel-elektroforeza – DGGE (od engl. denaturing gradient gel electrophoresis) ili metoda cijepanja eksona uz pomoć restrikcijskih enzima – RFLP (od engl. restriction fragment lenght polymorphism) moguće je utvrditi više od stotinu uzročnih mutacija u 35%–66% bolesnika s bilateralnim vestibularnim švanomima.[81,82,87–90] Većina ovih mutacija su germinativne točkaste mutacije (od engl. germline point mutations), opisane za sve eksone NF2-gena, osim eksona 9 i translacijskog dijela eksona 16 i 17, za razliku od malih delecija koje su najčešće i karakteristične za unilateralne sporadične vestibularne švanome.[89] Tipovi germinativnih promjena gena najčešće su »missense/nonsense«, »frameshift« ili zamjene nukleotida (»splicing«) koje rezultiraju skraćenjem ili odsutnošću C-terminalnog dijela genskog produkta švanomina.[81,82,87,88] Velike delecije nađene su rijetko,[89,90] a kromosomska translokacija s interupcijom gena samo u jednom slučaju.[91] Do sada nisu zapažena tzv. vruća mjesta na NF-2 genu s češćim javljanjem mutacija.

Navedene tehnike genetičkih ispitivanja nisu pouzdane u svih bolesnika s NF2. Ne mogu se primijeniti u bolesnika bez bilateralnih vestibularnih švanoma zbog niskih nivoa mRNA u leukocitima. Njihova relativno niska učinkovitost (oko 60%) u otkrivanju konstitucionalnih NF2-mutacija u sporadičnih bolesnika s novim genskim promjenama može se objasniti somatskim mozaicizmom. U slučajevima somatskih mozaicizama u kojima samo dio stanica sadržava mutirane NF2-gene, konvencionalnom tehnikom cijepanja DNA leukocita metodom PCR (od engl. polymerase chain reaction) dobivaju se preniski nivoi genskih produkata da bi se mogli detektirati i razlikovati od normalnih DNA odsječaka.[61,62] U većini obitelji s više od jednog bolesnika s NF2 analiza genske povezanosti (od engl. linkage analysis) još uvijek predstavlja metodu izbora kojom se postiže gotovo 100%-tna sigurnost genetičke dijagnoze NF2.[4,92]

*Genotipno-fenotipna korelacija*

Utvrđivanje povezanosti između kliničkog izražavanja bolesti i genskih mutacija bilo je cilj u više istraživanja.[37,93–97] Najranija ispitivanja genotipno-fenotipnih korela-

cija odnosila su se na težinu bolesti. Bolesnici s teškom kliničkom slikom, tj. ranijim početkom simptoma bolesti i s više tumora češće imaju mutacije koje dovode do skraćenja proteina zbog insercija ili delecija (tzv. frameshift i nonsense mutacije). Blaža i umjerena klinička slika rezultat je »missense« mutacija, strukturnih delecija ili DNA abnormalnosti koje se ne mogu otkriti standardnim metodama DNA tehnologije (kao npr. somatski mozaicizmi).[61,62,93,95–97] Od ovog općenitog »pravila« nađeni su i pojedinačni izuzeci.[94]

Kasnija ispitivanja genotipno-fenotipnih korelacija bila su usmjerena na dob početka simptoma NF2. Bolesnici u kojih se bolest počinje očitovati u odrasloj dobi imaju najčešće prve simptome zbog rasta akustičkih neurinoma. Inicijalni simptomi u djece često su povezani sa simptomima zbog drugih kliničkih promjena.[21,49,98]

Novija ispitivanja usmjerena su na povezanost genskih mutacija i broja intrakranijalnih (meningeoma), spinalnih i perifernih živčanih tumora. Bolesnici s konstitucionalnim NF2-genskim mutacijama tipa »missense«, velikih delecija, zamjena nukleotida, somatskog mozaicizma imaju značajno manji broj tumora od bolesnika s konstitucionalnim »nonsense« ili »frameshift« mutacijama. Također je uočena značajna intrafamilijarna korelacija za intrakranijalne meningeome i spinalne tumore (obično švanomi i meningeomi).[37] Prospektivna ispitivanja pokazuju da su dob početka simptoma i dob bolesnika u vrijeme dijagnoze NF2 najvažniji prediktori stope rasta vestibularnih švanoma[17,18] i rizika od mortaliteta.[99,100] Osobe s konstitucionalnom »missense« NF2-mutacijom imaju manji rizik od mortaliteta od osoba s konstitucionalnom »nonsense« ili »frameshift« mutacijama.[99] Buduća istraživanja s ciljem utvrđivanja povezanosti tipa genskih mutacija i razvoja specifičnih tipova tumora i drugih promjena bolesti mogla bi donijeti niz korisnih spoznaja koje bi se mogle iskoristiti u svakodnevnome kliničkom zbrinjavanju bolesnika s NF2.

*Genetičko savjetovanje*
*i otkrivanje rizičnih osoba za NF2*

Genetičko savjetovanje važan je dio zdravstvene skrbi bolesnika s NF2. Kako se radi o autosomno-dominantnoj bolesti, djeca bolesnika imaju rizik od 50% za nasljeđivanje gena od roditelja. Oko polovice bolesnika ima negativnu obiteljsku anamnezu za NF2. Prije donošenja zaključka da li se radi o sporadičnom slučaju s novom genskom mutacijom ili familijarnom obliku bolesti važna je za svakog bolesnika vrlo detaljna analiza rodoslovnog stabla te pregled njegovih roditelja (ako nisu stariji od 60 godina). Uz detaljan dermatološki i oftalmološki pregled (uključujući indirektnu oftalmoskopiju i pregled procjepnom svjetiljkom) obvezatne su i pretrage ranih slušnih evociranih potencijala moždanog debla i MRI mozga.[7]

Dijagnostička sumnja na NF2 postavlja se na temelju prije raspravljanih početnih kliničkih simptoma i znakova. Rana dijagnoza bolesti od neprocjenjive je važnosti zbog činjenice da veličina tumora ima prediktivnu vrijednost za postoperativno očuvanje sluha koji bi trebao biti dovoljan za socijalnu komunikaciju i funkciju ličnog živca. Ona je lako moguća u familijarnim oblicima kada se osoba prati od ranog djetinjstva, a otežana u sporadičnih bolesnika s novom mutacijom gena.

Dijagnostička metoda izbora za otkrivanje i najmanjih (svega nekoliko mm) vestibularnih švanoma je MRI mozga uz primjenu debljine slojeva od 3 mm kroz unutarnje slušne kanale s primjenom i bez primjene kontrastnog sredstva (golodinium-DTPA), u koronarnim i sagitalnim presjecima.[92,101] Osim vestibularnih švanoma pretraga otkriva i tumore drugih lokalizacija – meningeome, gliome, kalcificirane hamartome i druge promjene povezane s NF2. Prije primjenjivana neuroradiološka procjena kompjutoriziranom tomografijom (CT), dopunjavana često i CT cisternografijom značajno su manje osjetljive metode. Svi bolesnici u kojih se utvrdi dijagnoza NF2 trebaju pregled i cijele kralježnične moždine s kontrastnim sredstvom i bez njega.[92] Premda su standardni audiogrami i vestibulogrami važni u dijagnostičkom i preoperativnom postupku, u slučajevima malih tumora nisu se pokazali osobito dijagnostički efikasni.[55,102] Ispitivanje slušnih evociranih potencijala moždanog debla bolja je dijagnostička pretraga.[103] U jednom istraživanju pokazala je promijenjen nalaz u 96% svih unilateralnih i u 91% tumora većih od 2 cm u promjeru.[104] Uz navedene pretrage bolesnik sa sumnjom ili utvrđenom dijagnozom NF2 zahtijeva okulistički i dermatološki pregled radi otkrivanja perifernih znakova bolesti (katarakta, *café au lait* pjege, periferni neurofibromi, švanomi i dr.).

Kao što je rečeno, genetička dijagnoza NF2 i otkrivanje specifičnih mutacija u familijarnim oblicima su mogući. Oko 50% bolesnika ima nove genske mutacije, a samo u 40%–60% takvih bolesnika moguća je njihova identifikacija.[61] Poseban je problem presimptomatska dijagnoza u osoba s rizikom od NF2: prvi rođaci bolesnika s utvrđenom dijagnozom, osobe s jednostranim vestibularnim švanomima mlađe od 30 godina, multiplim tumorima središnjega živčanog sustava nepoznate etiologije, osobe s jednim ili više neurofibroma, rijetkim *café au lait* pjegama, a bez Lischevih nodula šarenice, djeca sa švanomom ili meningeomom, s izoliranom pojavom juvenilne stražnje katarakte ili retinalnog hamartoma koji su rijetki u općoj populaciji. Djecu bolesnika, koja imaju 50%-tni rizik od NF2 treba pratiti praktički od rođenja. S obzirom na to da samo 10% bolesnika ima simptome prije desete godine života[20] i sve druge osobe s rizikom od NF2 treba pratiti od ranog djetinjstva. Probir za vestibularne švanome, ispitivanje sluha jedanput na godinu evociranim ranim slušnim potencijalima trebalo bi započeti prije nastupa puberteta, od 10. godine. Tumori rijetko daju simptome prije ove dobi, čak i u obiteljima s teškim oblicima bolesti. U slučajevima klinički i audiološki utvrđenog slabljenja sluha u bolesnika treba učiniti MRI mozga i pretragu ponavljati bar jedanput na godinu. U rizičnih osoba urednog sluha inicijalnu neuroradiološku procjenu trebalo bi učiniti u dobi oko 12 godina. U slučaju nalaza tumora pretragu treba ponavljati jedanput na godinu, a u slučajevima odsutnosti tumora u dobi od 15, 25 i 35 godina. U tim životnim dobima normalan nalaz MRI smanjuje rizik da je osoba naslijedila NF2-gen s početnih 50% na 30%, 10% odnosno 5%.[12,52,105]

Razvoj molekularne genetike i sve veće mogućnosti za sigurnu DNA dijagnozu potisnut će u skoroj budućnosti potrebu za kliničkim probirom i praćenjem u većine rizičnih osoba. U današnje vrijeme, u zemljama koje imaju razvijene tehnologije molekularne dijagnostike, analize genske povezanosti s informativnim genskim biljezima mogu se primijeniti i za presimtomatsku i za prenatalnu dijagnozu NF2 u obiteljima s dva ili više bolesnika.[106,107] DNA dijagnoze specifičnih genskih mutacija u obitelji bolesnika omogućit će sigurnu dijagnozu i u rizičnih osoba tako da će se kliničkom probiru podvrgavati samo nosioci NF2-gena.[108,109]

## Liječenje i zbrinjavanje bolesnika s NF2

Kao i postupak dijagnoze bolesti tako i simptomatsko kirurško liječenje, rehabilitacija, psihološka i socijalna prila-

godba zbog teškog invaliditeta bolesnika s NF2 zahtijevaju koordinaciju većeg broja liječnika različitih specijalnosti – neurologa, neurokirurga, otolaringologa, oftalmologa, neuroradiologa, genetičara, pedijatra, fizijatra te logopeda, radnih terapeuta, psihologa, a često i psihijatra. Najbolji rezultati kirurškog liječenja vestibularnih švanoma postižu se u, za ovo područje specijaliziranim neurokirurškim centrima.[11,92,110] Iskustva su pokazala da bolesnici liječeni u tim centrima imaju niži rizik od mortaliteta i težeg mortaliteta od onih zbrinjavanih u nespecijaliziranim ustanovama.[111,112]

Odluka o načinu liječenja (mikrokirurgija ili zračenje) vestibularnih švanoma ovisi o dobi bolesnika, stanju sluha na oba uha, neurološkim promjenama, veličini tumora, stopi njihova rasta te procjeni socijalno-psiholoških posljedica koje će takvo liječenje imati na bolesnika. Kirurškom liječenju mora prethoditi procjena stanja sluha na oba uha i procjena stupnja mogućeg akviriranog oštećenja sluha samim zahvatom. Rano neurokirurško odstranjenje tumora, odmah nakon postavljene dijagnoze daje najbolje rezultate u pogledu očuvanja sluha i funkcije ličnog živca. Mali vestibularni tumori (<1.5 cm) čiji je rast ograničen na unutarnji slušni kanal često se mogu potpuno resecirati.[92,113] Za ovakve tumore preporučuje se retrosigmoidalni, a za veće tumore sa značajnijim gubitkom sluha translabirintni pristup.[114] U asimptomatskih bolesnika, s urednim sluhom ili blažim neprogresivnim simptomima preporučuje se samo praćenje rasta tumora s MRI. Kada audiološka ispitivanja upozore na pogoršanje sluha na jednoj strani ili neuroradiološki nalaz MRI mozga na naglo povećanje tumora uz zadovoljavajući sluh (prag sluha iznad 70 dB i zvučni diskriminatorni indeks od najmanje 15%) na suprotnom uhu, indicirano je potpuno kirurško odstranjenje tumora. To se preporučuje i za tumore koji uzrokuju gluhoću ili neurološke simptome, bez obzira na njihovu veličinu i asimptomatske tumore u kojih se mogu očekivati simptomi s već minimalnim povećanjem.[115]

Posljednjih dvadesetak godina sve se više u liječenju vestibularnih švanoma primjenjuju metode stereotaktičke radiokirurgije. Jedna od najčešćih je tzv. gama-nož, dostupna i u Republici Hrvatskoj. Ovom metodom uspijeva se u većine bolesnika postići stabilizacija veličine tumora i odgađanje kirurškog zahvata, ali s različitim rezultatima u pogledu očuvanja sluha i funkcije ličnog živca.[116–119]

U posljednje vrijeme u bolesnika s vestibularnim švanomima koji zahvaćaju unutarnji slušni kanal ili cerebelopontini kut, u tijeku kirurške resekcije tumora implantiraju se multikanalni auditorni implantati. Cilj metode koja se primjenjuje i u našoj zemlji (120) je direktna električka stimulacija nukleusa kohlearisa u moždanom deblu. Obično se ugrađuju u lateralni recesus četvrtog ventrikula. U većini slučajeva metoda se pokazala pouzdanom, ne povećava postkirurški morbiditet, a većina bolesnika ima bolju slušnu komunikaciju, signaliziraju bolju čujnost zvukova u okolini, što im omogućava bolju slušnu i govornu rehabilitaciju.[121,122]

Nema razlika u pristupima liječenju ostalih tumora mozga i kralježnične moždine (nevestibularni švanomi, meningeomi, gliomi, neurofibromi i dr.) u bolesnika s NF2 od onih sporadičnih. Kirurško liječenje je metoda izbora, a ovisi o veličini, lokalizaciji i kliničkim simptomima tumora. Nužno je sustavno neuroradiološko praćenje njihova rasta s MRI.[123]

Nakon otkrića gena i njegova proteinskog produkta – merlina/švanomima u budućnosti je realno očekivati razvoj i napredak na području somatske genske terapije. Zamjena tumorskoga supresorskoga gena u tumorima s pomoću virusa kao vektora ili direktna rekombinacija NF2-gena u njima dovela bi do revolucionarnog preokreta u liječenju takvih bolesnika.

## LITERATURA


1. *Henneberg K, Koch M.* Über »centrale« Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). Arch F Psychiatr 1902;36:251–304.
2. *Crowe FW, Schull WJ, Neel JV.* A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield: Charles C Thomas; 1956.
3. *Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LG i sur.* Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. Cell 1987;49:589–94.
4. *Rouleau G, Seizinger BR, Wertelecki W i sur.* Genetic linkage analysis of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature 1987;329:246–8.
5. *Wishart JH.* Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. Edinburgh Med Surg J 1822;18:393–7.
6. *Gardiner WT, Frazier CH.* Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty eight members. Arch Neurol Psychiatry 1930;23:266–302.
7. *Evans DGR, Huson SM, Donnai D i sur.* A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom.I. Prevalence, mutation rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. J Med Genet 1992;29:841–6.
8. *Evans DGR, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R.* Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. Otol Neurotol 2005;26:93–7.
9. *Antinheimo J, Sankila R, Carpen O, Pukkala E, Sainio M, Jaaskelainen J.* Population based analysis of sporadic and NF2-associated meningeomas and schwannomas. J Neurol 2000;54:71–6.
10. *National Institutes of Health Consensus Development Conference.* Neurofibromatosis:conference statement. Arch Neurol 1988;45:575–8.
11. *National Institutes of Health Consensus Development Conference.* Acoustic Neuroma: Consensus Statement 1991;9:1–24.
12. *Evans DGR, Huson SM, Donnai D i sur.* A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. J Med Genet 1992;29:847–52.
13. *Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, Ramsden RT, Joe H, Evans DG.* Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. Neurology 2002;59:1759–65.
14. *Martuza RL, Parker SW, Nadol JB i sur.* Diagnosis of cerebellopontine angle tumours. Clin Neurosurg 1985;32:177–213.
15. *Mattox DE.* Vestibular schwannomas. Otolaryngol Clin North Amer 1987;20:149–59.
16. *Bouldin TW. Nerve biopsy. U: Garsia J i sur, ur.* Diagnostic Neuropathology, vol II. New York: Field and Wood; 1990, str. 175–92.
17. *Baser ME, Makariou EV, Parry DM.* Predictors of vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis type 2. J Neurosurg 2002;96:217–22.
18. *Mautner VF, Baser ME, Thakkar SD, Feigen UM, Friedman JM, Kluwe L.* Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis type 2: a longitudinal study. J Neurosurg 2002;96:223–8.
19. *Martuza RL, Eldridge R.* Neurofibromatosis 2 (Bilateral acoustic neurofibromatosis). N Engl J Med 1988;318:684–8.
20. *Evans DGR, Huson SM, Donnai D i sur.* A clinical study of type 2 neurofibromatosis. Q J Med 1992;304:603–18.
21. *Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT.* Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. Arch Dis Child 1999;81:496–9.
22. *Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T.* Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical disfunctions from peripheral neurofibromatosis. Neurology 1980;30:851–9.
23. *Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N.* Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. Am J Med Genet 1994;52:450–61.
24. *Mautner VF, Lindenau M, Baser ME i sur.* The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. Neurosurgery 1996;38:880–6.
25. *Sobel RA, Wang Y.* Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. J Neuropathol Exp Neurol 1993;52:106–13.
26. *Evans DG, Mason S, Huson SM, Ponder M, Harding AE, Strachan T.* Spinal and cutaneous schwannomatosis is a variant form of type 2 neurofibromatosis: a clinical and molecular study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:361–6.
27. *Seppala MT, Sainio MA, Haltia MJ, Kinnunen JJ, Setala KH, Jaaskelainen JE.* Multiple schwannomas: schwannomatosis or neurofibromatosis type 2?. J Neurosurg 1998;89:36–41.
28. *Leverkus M, Kluwe L, Roll EM i sur.* Multiple unilateral schwannomas: segmental neurofibromatosis type 2 or schwannomatosis. Br J Dermatol 2003;148:804–9.

29. *Kaufman DL, Heinrich BS, Willett C i sur.* Somatic instability of the NF2 gene in schwannomatosis. Arch Neurol 2003;60:1317–20.
30. *Kambe A, Kamitani H, Watanabe T.* A non-NF2 case of schwannomas of vestibular and trigeminal nerves with different genetic alterations of NF2 gene: case report. Surg Neurol 2005;63:62–5.
31. *Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M i sur.* Spinal tumours in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicy, and variety. Am J Roetgenol 1995;165:951–5.
32. *Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, Katzman GL, MacCollin M, Parry DM.* Intramedullary and spinal canal tumours in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. Radiology 2001;218:434–42.
33. *Gillespie JE.* Imaging in neurofibromatosis type 2: screening using magnetic resonance imaging. Ear Nose Throat J 1999;78:102–3.
34. *Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH.* Spinal MR findings in neurofibromatosis type 2 and 1. Am J Neuroradiol 1992;13: 1071–7.
35. *Lee M, Rezai AR, Freed D, Epstein FJ.* Intramedullary spinal cord tumours in neurofibromatosis. Neurosurgery 1996;38:32–7.
36. *Sawin PD, Theodore N, Rekate HL.* Spinal cord ganglioglioma in a child with neurofibromatosis type 2. Case report and literature review. J Neurosurg Spine 1999;90:231–3.
37. *Baser ME, Kuramoto L, Joe H i sur.* Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: a population-based study. Am J Hum Genet 2004;75:231–9.
38. *Russel DS, Rubinstein LJ.* Pathology of tumours of the nervous system, London: Edward Arnold; 1989:766–808.
39. *Rubinstein LJ.* The malformative central nervous system lesions in the central and peripheral forms of neurofibromatosis. A neuropathological study of 22 cases. U: Rubenstein AE, Binge RP, Housman DE, ur. Neurofibromatosis. New York: N Y Acad Sci; 1986;486:14–29.
40. *Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J.* Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. Arch Dermatol 1997;133:1539–43.
41. *Kilpatric TJ, Hjorth RJ, Gonzales MF.* A case of neurofibromatosis 2 presenting with a mononeuritis multiplex. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:391–3.
42. *Overweg-Plandsoen WC, Brouwer-Mladin R, Merel P, de Vries L, Bijlsma EK.* Neurofibromatosis type 2 in an adolescent boy with polyneuropathy and a mutation in the NF2 gene. J Neurol 1996;243:724–6.
43. *Hagel C, Lindenau M, Lamszus K, Kluwe L, Stavrou D, Mautner VF.* Polyneuropathy in neurofibromatosis 2: clinical findings, molecular genetics and neuropathological alterations in sural nerve biopsy specimens. Acta Neuropathol 2002;104:179–87.
44. *Trivedi R, Byrne J, Huson SM, Donaghy M.* Focal amyotrophy in neurofibromatosis 2. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:257–61.
45. *Sperfeld AD, Hein C, Schrõder JM, Ludolph AC, Hanemann CO.* Occurence and characterisation of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. Brain 2002;125:996–1004.
46. *Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles MB, Eldridge R.* The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. Arch Ophthalmol 1989;107: 541–4.
47. *Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI.* Lens opacities in neurofibromatosis 2: further significant correlation. Br J Ophthalmol 1993:77:354–7.
48. *Ragge NK, Baser ME, Klein J i sur.* Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. Am J Ophthalmol 1995;120:634–41.
49. *Mautner VF, Tatagiba M, Guthoff R, Samii M, Pulst SM.* Neurofibromatosis 2 in the pediatric age group. Neurosurgery 1993;33:92–6.
50. *Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI.* Visual impairment in patients with neurofibromatosis 2. Neurology 1993;43:622–3.
51. *Mautner VF, Hazim W, Pohlmann K, Berger R, Kluwe L, Haase W.* Ophthalmologic spectrum of neurofibromatosis type 2 in childhood. Klin Monatsbl Augenheilkd 1996;208:58–62.
52. *Evans DGR, Sainio M, Baser ME.* Neurofibromatosis type 2. J Med Genet 2000;37:897–904.
53. *Garretto NS, Ameriso S, Molina HA i sur.* Type 2 neurofibromatosis with Lisch nodules. Neurofibromatosis 1989;2:315–21.
54. *Kaye L, Rothner A, Beauchamp G, Meyers S, Estes M.* Ocular findings associated with neurofibromatosis type 2. Ophthalmology 1992;99: 1424–9.
55. *Neary WJ, Newton VE, Vidler M i sur.* A clinical, genetic and audiological study of patients and families with bilateral acoustic neurofibromatosis. J Laryngol Otol 1993;107:6–11.
56. *Zhao Y, Kumar RA, Baser ME i sur.* Intrafamilial correlation of clinical manifestations in neurofibromatosis 2 (NF2). Genet Epidemiol 2002; 23:245–59.
57. *Mayfrank L, Wullich B, Wolff G i sur.* Neurofibromatosis 2: a clinically and genetically heterogeneous disease? Report on 10 sporadic cases. Clin Genet 1990;38:362–70.
58. *Eldridge R, Parry DM, Kaiser-Kupfer M.* Neurofibromatosis 2: clinical heterogeneity and natural history in 39 individuals in 9 families and 16 sporadic cases. Proceedings of the Eight International Congress on Human Genetics. Am J Hum Genet 1991:49:133, A676.
59. *Young DR, Eldridge R, Gardiner WJ.* Bilateral acoustic neuroma in a large kindred. JAMA 1970;214:347–53.
60. *Martuza RL, Ojemann RG.* Bilateral acoustic neuromas: clinical aspects, pathogenesis, and treatment. Neurosurgery 1982;10:1–12.
61. *Evans DGR, Wallace AJ, Wu CL, Trueman L, Ramsden RT, Strachan T.* Somatic mosaicism: a common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibromatosis. Am J Hum Genet 1998;63:727–36.
62. *Kluwe L, Mautner VF.* Mosaicism in sporadic neurofibromatosis 2 patients. Hum Mol Genet 1998;7:2051–5.
63. *Kluwe L, Mautner VF, Heinrich B, Dezube R, Jacoby LB, Friedrich RE, MacCollin M.* Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. J Med Genet 2003;40:109–14.
64. *Moyhuddin A, Baser ME, Watson C i sur.* Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. J Med Genet 2003;40:459–63.
65. *Kanter W, Eldridge R.* Evidence of a maternal effect in central neurofibromatosis. Lancet 1978;ii:903.
66. *Hall JG.* Genomic imprinting: review and relevance to human disease. Am J Hum Genet 1990;46:857–73.
67. *Maher ER, Iselius L, Yates JR i sur.* Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. J Med Genet 1991;28:443–7.
68. *Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS.* A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet 1989;26:704–11.
69. *Zang KD, Singer H.* Chromosomal constitution of meningeomas. Nature 1967;216:84–5.
70. *Zang KD.* Cytological and cytogenetic studies on human meningeoma. Cancer Genet Cytogenet 1982;6:249–74.
71. *Bolger GB, Stanberg J, Kirsch IR.* Chromosome translocation t(14;22) and oncogene (c-sis) variant in a pedigree with familial meningioma. N Engl J Med 1985;312:564–7.
72. *Casalone R, Granata P, Simi P i sur.* Recessive cancer genes in meningeomas – an analysis of 31 cases. Cancer Genet Cytogenet 1987; 27:145–59.
73. *Seizinger BR, de la Monte S, Atkins L i sur.* Molecular genetic approach to human meningeoma: loss of genes on chromosome 22. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:5419–23.
74. *Dumanski JP, Carlbom E, Collins VP, Nordenskjöld M.* Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningeoma. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:9275–9.
75. *Dumanski JP, Rouleau GA, Nordenskjöld M, Collins VP.* Molecular genetic analysis of chromosome 22 in meningeoma. Cancer Res 1990; 50;5863–7.
76. *Okazaki M, Nishisho I, Tateishi H i sur.* Loss of genes on the long arm of chromosome 22 in human meningeomas. Mol Biol Med 1988;5:15–22.
77. *Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF.* Loss of genes on chromosome 22 in tumorogenesis of human acoustic neuroma. Nature 1986;332: 644–7.
78. *Fontaine B, Sanson M, Delattre O i sur.* Parental origin of chromosome 22 loss in sporadic and NF2 neuromas. Genomics 1991;10:280–3.
79. *Fontaine B, Hanson MP, VonSattel JP i sur.* Loss of chromosome 22 alleles in human sporadic spinal schwannomas. Ann Neurol 1991;29:183–6.
80. *Wolff RK, Frazer KA, Jackler RK, Lanser MJ, Pitts LH, Cox DR.* Analysis of chromosome 22 deletions in neurofibromatosis related tumours. Am J Hum Genet 1992;51:478–85.
81. *Irving RM, Moffat DA, Hardy DG i sur.* A molecular, clinical and immunohistochemical study of vestibular schwannoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:426–30.
82. *Rouleau GA, Merel P, Lutchman M i sur.* Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. Nature 1993;363:515–21.
83. *Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL i sur.* A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumour suppressor. Cell 1993;72:791–800.
84. *Deguen M, Merel P, Goutebroze L i sur.* Impaired interaction of naturally occurring mutant NF2 protein with actin-based cytoskeleton and membrane. Hum Mol Genet 1998;7:217–26.
85. *Bashour AM, Meng JJ, Wallace IP, MacCollin M, Ratner N.* The neurofibromatosis type 2 gene product, merlin, reverses the F-actin cytoskeletal defects in primary human schwannoma cells. Mol Cell Biol 2002;22:1150–7.
86. *Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ i sur.* High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:10854–8.
87. *MacCollin M, Ramesh V, Jacoby LB i sur.* Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet 1994;55:314–20.
88. *Zucman-Rossi J, Legoix P, Der Sarkissian H i sur.* NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. Hum Mol Genet 1997;7:2095–101.
89. *Watson CJ, Gaunt L, Evans G, Patel K, Harris R, Strachan T.* A disease associated germline deletion maps the type 2 neurofibromatosis (NF2) gene between the Ewing sarcoma region and the leukaemia inhibitory factor locus. Hum Mol Genet 1993;2:701–4.
90. *Sanson M, Marineau C, Desmaze C i sur.* Germline deletion in a neurofibromatosis type 2 kindred inactivates the NF2 gene and a candidate meningeoma locus. Hum Mol Genet 1993;2:1215–20.

91. *Arai E, Ikeuchi T, Nakamura Y.* Characterization of the translocation breakpoint on chromosome 22q12.2 in a patient with neurofibromatosis type 2 (NF2). Hum Mol Genet 1994;3:937–9
92. *Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC i sur.* The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278:51–7.
93. *Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer MI i sur.* Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. Am J Hum Genet 1996;59:529–39.
94. *Scoles DR, Baser ME, Pulst SM.* A missense mutation in the neurofibromatosis 2 gene occurs in patients with mild and severe phenotypes. Neurology 1996;47:544–6.
95. *Evans DG, Trueman L, Wallace A, Collins S, Strachan T.* Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. J Med Genet 1998;35:450–5.
96. *Bruder CE, Ichimura K, Blennow E i sur.* Severe phenotype of neurofibromatosis type 2 in a patient with 7.4-MB constitutional deletion on chromosome 22: possible localization of a neurofibromatosis type 2 modifier gene? Genes Chromosomes Cancer 1999;25:184–90.
97. *Lopez-Correa C, Zucman-Rossi J, Brems H, Thomas G, Legius E.* NF2 gene deletion in a family with a mild phenotype. J Med Genet 2000; 37:75–7.
98. *Nunes F, MacCollin M.* Neurofibromatosis 2 in the pediatric population. J Child Neurol 2003;18:718–24.
99. *Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D i sur.* Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet 2002;71:715–23
100. *Otsuka G, Saito K, Nagatani T, Yoshida J.* Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis type 2. J Neurosur 2003;99:480–3.
101. *Rodriguez D, Young Poussaint T.* Neuroimaging findings in neurofibromatosis type 1 i 2. Neuroimaging Clin N Am 2004;14:149–70.
102. *Kishore A, O´Reilly BF.* A clinical study of vestibular schwannomas in type 2 neurofibromatosis. Clin Otolaryngol Alliend Sci 2000;25:561–5.
103. *Pikus AT.* Pediatric audiologic profile in type 1 and type 2 neurofibromatosis. J Am Acad Audiol 1995;6:54–62.
104. *Hart RG, Gardiner DP, Howieson J.* Acoustic tumors: atypical features and recent diagnostic tests. Neurology 1983;33:211–21.
105. *Evans DGR, Newton V, Neary W i sur.* Use of MRI and audiological tests in presymptomatic diagnosis of type 2 neurofibromatosis (NF2). J Med Genet 2000;37:944–7.
106. *Sainio M, Strachan T, Blomstedt G i sur.* Presymptomatic DNA and MRI diagnosis of neurofibromatosis 2 with mild clinical course in an extend pedigree. Neurology 1995;45:1314–132.
107. *Baser ME, Mautner VF, Ragge NK i sur.* Presymptomatic diagnosis of neurofibromatosis 2 using linked genetic markers, neuroimaging, and ocular examinations. Neurology 1996;47:1269–77.
108. *Kluwe L, Friedrich RE, Tatagiba M, Mautner VF.* Presymptomatic diagnosis for children of sporadic neurofibromatosis 2 patients: a method based on tumor analysis. Genet Med 2002;4:27–30.
109. *Mohyuddin A, Neary WJ, Wallace A i sur.* Molecular genetic analysis of the NF2 gene in young patients with unilateral vestibular schwannomas. J Med Genet 2002;39:315–22.
110. *Bance M, Ramsden RT.* Management of neurofibromatosis type 2. Ear Nose Throat J 1999;78:91–4.
111. *Evans DG, Ramsden R, Huson SM, Harris R, Lye R, King TT.* Type 2 neurofibromatosis: the need for supraregional care? J Laryngol Otol 1993;107:401–6.
112. *Baser ME, Evans DG, Gutmann DH.* Neurofibromatosis 2. Curr Opin Neurol 2003;16:27–33.
113. *Brackmann DE, Fayad JN, Slattery WH i sur.* Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. Neurosurgery 2001;49:274–80.
114. *Silverstein H, Rosenburg SI, Flanzer JM, Wanamaker HH, Seidman MD.* An algorithm for the management of acoustic neuromas regarding age, hearing, tumor size, and symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;108:1–10.
115. *Glasscock ME, Hays JW, Minor LB, Haynes DS, Carrasco VN.* Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. J. Neurosurg 1993;78:864–70.
116. *Noren G, Arndt J, Hindmarsch T.* Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic neurinoma: further experiences. Neurosurgery 1983;13:12–22.
117. *Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y.* Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. Surg Neurol 2000;53:383–9.
118. *Rowe JG, Radatz MWR, Walton L, Soanes T, Rodgers J, Kemeny AA.* Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1288–93.
119. *Wowra M, Muacevic A, Jess-Hempen A, Hempel JM, Muller-Schunk S, Tonn JC.* Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience. J Neurosurg 2005;102 Suppl:114–8.
120. *Pegan B, Sollman WP, Ries T, Trotic R, Kekic B, Sindija B.* First Croatian auditory brainstem implantation. J Laryngol Otol 2000;27 Suppl:41–3.
121. *Schwartz MS, Otto SR, Brackmann DE, Hitselberger WE, Shannon RV.* Use of a multichannel auditory brainstem implant for neurofibromatosis type 2. Stereotact Funct Neurosurg 2003;81:110–4.
122. *Kanowitz SJ, Shapiro WH, Golfinos JG, Cohen NL, Roland JT Jr.* Auditory brainstem implantation in patients with neurofibromatosis type 2. Laryngoscope 2004;114:2135–46.
123. *Moffat DA, Quaranta N, Baguley DM, Hardy DG, Chang P.* Management strategies in neurofibromatosis type 2. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003;260:12–8.


* * *

# Vijesti
# News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

*raspisuje*

## NATJEČAJ

***za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2006. godini***

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2006. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 115. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2007. godine.

Upitnici za predlaganja odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

# ANAFILAKTIČKA REAKCIJA KAO NUSPOJAVA PRIMJENE OPĆIH ANESTETIKA I MIŠIĆNIH RELAKSANSA

## ANAPHYLACTIC REACTION AS A SIDE-EFFECT OF ADMINISTRATION OF GENERAL ANESTHETICS AND NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

DINKO MILAVEC, INO HUSEDŽINOVIĆ*

**Deskriptori:** Anafilaksija – kemijski izazvana, dijagnostika, liječenje; Neuromišićni relaksansi – štetni učinci; Anestezija – štetni učinci

**Sažetak.** Učestalost anafilaktičkih reakcija tijekom anestezije kreće se između 1:5000 do 1:25000 anestetika. Za vrijeme anafilaktičke reakcije posredovane IgE-om mastociti otpuštaju proteaze, kao triptazu, histamin i vazoaktivne medijatore. Otpuštanje medijatora upale iz mastocita i bazofila odgovorno je za iznenadnu kliničku manifestaciju anafilaksije. Anafilaktoidne reakcije mogu biti uzrokovane direktnim otpuštanjem histamina i ostalih medijatora iz mastocita i bazofila te one ne ovise o interakciji IgE-protutijela s antigenom. Najčešći uzročni čimbenici anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija tijekom anestezije su mišićni relaksansi (od kojih najveći postotak čine rokuronij i sukcinilkolin), neki opći anestetici, betalaktamski antibiotici, krv i krvni proizvodi, opioidi i lateks. Povećana koncentracija triptaze u serumu marker je za sistemnu aktivaciju mastocita. Kožni testovi (*in vivo*) rabe se za potvrđivanje specifične preosjetljivosti na lijekove u bolesnika nakon anafilaktičke reakcije. Testovima *in vitro* dokazuje se prisutnost specifičnih IgE-protutijela za lijekove. Plan terapije anafilaktičke reakcije mora biti uspostavljen prije reakcije. Održavanje dišnog puta, davanje 100%-tnog kisika, širenje intravaskularnog volumena i adrenalin bitni su u liječenju hipotenzije i hipoksije koje nastaju zbog vazodilatacije, povećane kapilarne propustljivosti i bronhospazma. Čim je postavljena dijagnoza, adrenalin treba davati intravenski 1 do 3 ml u razrjeđenju 1:10000 fiziološke otopine (0,1 mg/ml) tijekom 10 minuta. Prevencija je moguća ako se primijeni metilprednizolon 125 mg iv. 1 sat prije davanja anestetika i mišićnog relaksansa s antihistaminikom ili bez njega, npr. kloropiramin-klorid 1 amp iv. nekoliko minuta prije anestezije.

**Descriptors:** Anaphylaxis – chemically induced, diagnosis, therapy; Neuromuscular blocking agents – adverse effects; Anesthesia – adverse effects

**Summary.** The incidence of anaphylactic reactions during anesthesia is between 1:5000 and 1:25000 anesthetics. During the IgE-mediated anaphylactic reaction mast cells release proteases such as tryptase, histamine and vasoactive mediators. The release of mediators from the mast cells and basophils is responsible for the immediate clinical manifestations of anaphylaxis. Anaphylactoid reactions can be caused directly by a release of histamine and other mediators from mast cells and basophils and they don't depend on interaction of IgE antibodies with antigen. The most frequent agents that cause anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia are neuromuscular blocking agents (among them the highest percent refers to rocuronium and succinylcholine), some general anesthetics, antibiotics, blood and blood products, opioids and latex. Increased tryptase concentration in serum is a marker for systemic mast cell activation. Skin tests (*in vivo*) are used for verification of specific hypersensitivity to drugs in patients after anaphylactic reaction. *In vitro* tests prove the presence of specific IgE antibodies for drugs. The plan for the treatment of anaphylactic reactions must be established before the event. Airway maintenance, 100% oxygen administration, intravascular volume expansion and epinephrine are essential to treat the hypotension and hypoxia that result from vasodilatation, increased capillary permeability and bronchospasm. As soon as the diagnosis has been made the adrenalin should be given intravenously 1 to 3 ml of 1:10000 aqueous solution (0.1 mg/ml) over 10 minutes. Prevention is possible with methylprednisolone 125 mg i.v. 1 hour before administering of anesthetics and neuromuscular blocking agents with or without antihistaminic chlorpiramine-chloride 1 amp i.v. few minutes before anesthesia.

Liječ Vjesn 2006;128:317–321

Anafilaktička reakcija javlja se u prethodno senzibiliziranoj osobi koja ponovno dođe u kontakt s antigenom na koji je preosjetljiva. Anafilaktoidna reakcija nastaje pri prvom kontaktu s alergenom. Anafilaksija je snažan odgovor organizma na alergen (npr. anestetik) koji je posredovan tipom I reakcije preosjetljivosti (humoralna preosjetljivost). Anafilaktičke reakcije izaziva niz tvari, a ne samo lijekovi. No u ovom smo radu analizirali opće anestetike i mišićne relaksanse. Klinička slika anafilaksije nastupa unutar 1–15 min (sve do 2 h) nakon izloženosti specifičnom antigenu u osobe koja je preosjetljiva. U slici dominira nemir, na početku s crvenilom kože, palpitacije, svrbež, šum u ušima, kašalj, sekrecija iz nosa, urtikarija, angioedem, laringalni edem, po-

* **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Dubrava** (Dinko Milavec, dr. med.; prof. dr. sc. Ino Husedžinović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Milavec, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Dubrava, Avenija G. Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja 2005., prihvaćeno 27. travnja 2006.

nekad bronhospazam i uvijek nagli pad tlaka do šoka. Smrt obično nastaje zbog asfiksije ili ireverzibilnog cirkulatornog šoka. Učestalost anafilaktičkih reakcija tijekom anestezije kreće se između 1:5000 do 1:25000 anestetika. Dijagnoza se mora postaviti na osnovi anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza (testovi *in vivo* i/ili *in vitro*). Terapiju treba započeti s najvećom hitnošću jer se navodi stopa smrtnosti u anafilaktičkom šoku do 10%.[1–3]

### Anafilaktička reakcija na mišićni relaksans[4]

Duvaldestin i sur. iznose primjer 62-godišnje žene, koja je podvrgnuta kirurškom zahvatu tiroidektomije u općoj anesteziji. Bolesnica nije nikada prije imala reakcije preosjetljivosti. Indukcija je bila s fentanilom 0,15 mg i tiopentalom 350 mg te rokuronijem 40 mg (za olakšanje endotrahealne intubacije). Odmah nakon indukcije anestezije pojavio se generalizirani kožni osip udružen s ozbiljnom hipotenzijom (sistolički tlak iznosio je 35 mmHg 2 minute nakon indukcije) i tahikardijom 115/min. Nije bilo bronhospazma. Hitna terapija sastojala se od 1 mg intravenskog adrenalina i infuzije 500 ml hidroksietil škroba (10% HAES). Uzorci krvi za serumske vrijednosti triptaze uzeti su tijekom hitne intervencije. Stabilizacija hemodinamskog statusa postignuta je nakon 18 minuta te je zahvat nastavljen s anestezijom održavanom dušičnim oksidulom i izofluranom. Bolesnica je dobro podnijela kirurški zahvat. Dijagnoza anafilaktičkog šoka potvrđena je povišenom vrijednosti serumske triptaze, koja je iznosila 30 μg/l (normala je do 25 μg/l). Rezultati intradermalnih kožnih testova napravljenih nakon 6 mjeseci bili su pozitivni za rokuronij u razrjeđenju 1/1000. Rezultati kožnih testova također su bili pozitivni za pankuronij, atrakurij i mivakurij, ali su bili negativni za vekuronij, sukcinilkolin, tiopental, fentanil i lateks. Poslije se saznalo da je bolesničin brat imao sličnu reakciju osam godina prije ovog događaja. Njemu su trebali operirati varikozitete nogu. Znalo se odranije da boluje od bronhalne astme. Nakon indukcije (fentanil 0,1 mg, tiopental 400 mg, sukcinilkolin 100 mg) pojavio se generalizirani kožni osip, kardiovaskularni kolaps i bronhospazam. Uspješna reanimacija postignuta je davanjem 1 mg intravenskog adrenalina uz infuzije. Kirurški zahvat bio je tada odgođen te je uspješno napravljen nekoliko mjeseci kasnije u epiduralnoj anesteziji. Rezultati intradermalnih kožnih testova bili su pozitivni za sukcinilkolin, atrakurij, mivakurij i vekuronij, a negativni za pankuronij, fentanil i lateks.[4]

### Etiopatogeneza

Interakcija alergena i protutijela imunoglobulina E (IgE) uzrokuje oslobađanje medijatora, što rezultira reakcijom na mnogim organima. Najvažniji medijatori anafilaksije su histamin, triptaza, leukotrijeni (B4, C4, D4, E4), bazofilni kalikrein anafilaksije (BK-A) i faktor aktivacije trombocita. Otpuštanje medijatora upale iz mastocita i bazofila odgovorno je za iznenadnu kliničku manifestaciju anafilaksije. Medijatori upale povećavaju vaskularnu propustljivost i kontrahiraju glatku muskulaturu. Aktivacija H1-receptora kontrahira bronhijalnu glatku muskulaturu, dok aktivacija H2-receptora uzrokuje vazodilataciju, povećava mukoznu sekreciju, uzrokuje tahikardiju i povećanu kontraktilnost miokarda. BK-A rascjepljuje bradikinin od kininogena; bradikinin povećava vaskularnu propustljivost i vazodilataciju te kontrahira glatku muskulaturu. Aktivacija Hagemanova faktora može potaknuti intravaskularnu koagulaciju u nekih bolesnika. Eozinofilni kemotaktični faktor anafilaksije (ECF-A), neutrofilni kemotaktični faktori (NCF) i leukotrijen B4 privlače upalne stanice koje posreduju dodatnu ozljedu tkiva. Histamin može primarno kontrahirati velike dišne putove, dok leukotrijeni primarno zahvaćaju manje periferne dišne putove. Transudacija tekućine u kožu (angioedem) i unutrašnje organe stvara hipovolemiju i šok, dok arteriolarna vazodilatacija smanjuje sistemni vaskularni otpor. Koronarna hipoperfuzija i hipoksemija potiču nastanak aritmija i ishemiju miokarda. Leukotrijeni i medijatori prostaglandina mogu također uzrokovati koronarni vazospazam. Produženi cirkulatorni šok rezultira progresivnom laktičkom acidozom i ishemičkim oštećenjem drugih vitalnih organa.[5,6]

Anafilaktoidne reakcije mogu biti uzrokovane direktnim otpuštanjem histamina i ostalih medijatora iz mastocita i bazofila. Ovdje nastaje reakcija koja ne ovisi o interakciji IgE-protutijela s alergenom, nego lijek direktno otpušta histamin iz mastocita ili aktivira komplement. Iako se mehanizmi razlikuju, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije ne moraju se klinički razlikovati i obje ugrožavaju život.[5,6]

### Anestezija i anafilaksija

Mertes i sur. u dvogodišnjem su istraživanju u 40 kirurških centara u Francuskoj prikazali 789 bolesnika koji su imali anafilaktičku ili anafilaktoidnu reakciju tijekom anestezije. Navodimo rezultate njihova istraživanja gdje se vidi učestalost anafilaktičkih reakcija na lijekove koji se rabe tijekom anestezije.[7]

Anafilaktičke reakcije bile su dokazivane za sve mišićne relaksanse, anestetike, antibiotike, lateks, koloide i opioide. Najčešći anestetici koji uzrokuju anafilaktičku reakciju jesu mišićni relaksansi (58%), a od njih najveći postotak anafilaksija nastaje pri uporabi rokuronija (43%) i sukcinilkolina (22%). Vekuronij i pankuronij uzrokuju manje reakcija (11%). Dijagnostička vrijednost specifičnih IgE-testova pokazatelj je reakcije na mišićne relaksanse, kao i pozitivne vrijednosti triptaze iz mastocita. Anafilaktička reakcija na hipnotike je oko 4%, a od toga najčešći je uzročnik propofol (67%), pa tiopental (17%) i midazolam (17%). Na antibiotike je zabilježeno 15% anafilaksija, na lateks 17%, a na koloide 4%. Opioidi su uzrokovali 2% anafilaktičkih reakcija.

Dijagnoza je bila bazirana na anamnezi, kliničkoj slici i rezultatima testova *in vivo* i/ili *in vitro*. Predložena je klasifikacija rizika od anafilaktičke reakcije različitih relaksansa kao: visoki (rokuronij, sukcinilkolin), srednji (pankuronij, vekuronij, mivakurij) i niski (atrakurij, cisatrakurij) rizik preosjetljivosti. Preosjetljivost na lateks drugi je najčešći uzrok anafilaksije za vrijeme anestezije. Alergijske reakcije na antibiotike s vremenom postaju sve učestalije. U radu se zapaža da su najčešći uzročnici anafilaktičkih reakcija u Francuskoj penicilini, a u Australiji cefalosporini.[7–11]

### Klinička slika

Klinička slika može početi blažim alergijskim reakcijama kao što su nemir, na početku s crvenilom kože, palpitacije, svrbež, šum u ušima, kašalj, sekrecija iz nosa; u težim reakcijama urtikarija, angioedem, laringalni edem, bronhospazam i uvijek u punoj slici nastaje nagli pad tlaka, što dovodi do anafilaktičkog šoka.[3]

Anafilaktički šok uzrokuju vazodilatacija i vaskularno curenje (»leakage«), a to rezultira povećanom propustljivošću postkapilarnih venula u vaskularnim bazenima unutrašnjih organa, kože i mukoznih membrana. Spazmi bronhijalnih i gastrointestinalnih mišića stvaraju akutnu opstrukciju dišnih putova i abdominalne kolike. Povećana vaskular-

Tablica 1. *Stupnjevi anafilaktičke reakcije prema težini kliničke slike*[7]
Table 1. *The degrees of anaphylactic reaction depending on increasing severity*[7]

| |
|---|
| 1. prisutnost kožnih znakova<br>/presence of cutaneous signs |
| 2. prisutnost teških simptoma, ali ne za život opasnih, uključujući:<br>/presence of measurable but not life-threatening symptoms, including:<br>– kožne znakove/cutaneous effects<br>– arterijsku hipotenziju (sniženje krvnog tlaka više od 30% udruženo s neobjašnjivom tahikardijom)/arterial hypotension (decrease of more than 30% in blood pressure associated with unexplained tachycardia)<br>– kašalj ili teškoće u mehaničkoj ventilaciji<br>/cough or difficulty in mechanical ventilation |
| 3. prisutnost za život opasnih simptoma, uključujući:<br>/presence of life-threatening reactions, including:<br>– kardiovaskularni kolaps/cardiovascular collapse<br>– tahikardiju ili bradikardiju/tachycardia or bradycardia<br>– aritmije/arrhythmias<br>– jak bronhospazam/severe bronchospasm |
| 4. cirkulatorna insuficijencija, srčani i/ili respiratorni arest<br>/circulatory inefficacy, cardiac and/or respiratory arrest |

Prema/From Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions Occurring during Anesthesia in France in 1999–2000. Anesthesiology 2003;99(3):536–45.

na propustljivost u koži stvara crvenilo, pruritus, dijaforezu, urtikariju i angioedem. Angioedem farinksa, larinksa i traheje stvara opstrukciju gornjih dišnih putova, dok bronhospazam i mukozni edem stvaraju opstrukciju donjih dišnih putova.[5,6]

Kliničke manifestacije anafilaksije mogu nastati unutar nekoliko sekundi nakon izlaganja antigenu. Respiratorni i kardiovaskularni sustav često su prvi zahvaćeni, s fatalnim reakcijama. Respiratorni simptomi su stridor, otežano disanje, cijanoza i čak plućni edem. Jaka opstrukcija gornjih dišnih putova s angioedemom može dovesti do asfiksije, dok je opstrukcija donjih dišnih putova s piskanjem (»wheezing«) i stezanjem u prsištu uzrokovana bronhospazmom. Najčešći kardiovaskularni simptom je teška hipotenzija, obično uzrokovana masivnim prijelazom tekućine iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor. Još mogu biti prisutne tahikardija, aritmije i smanjena periferna perfuzija.

Gastrointestinalni simptomi su mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol. Od SŽS-a simptoma mogu se pojaviti vrtoglavice, sinkope, poremećaj svijesti i koma.[12,13] Na tablici 1. prikazani su stupnjevi anafilaktičke reakcije prema težini kliničke slike.

## Liječenje

Izravan je cilj u liječenju anafilaktičke reakcije u prvoj liniji terapije osigurati adekvatan dišni put i održati krvni tlak. Bolesnici s teškom reakcijom zahtijevaju terapiju 100%-tnim kisikom. Adrenalin treba dati što prije čim je dijagnoza postavljena. Daje se intravenski u životno opasnim reakcijama sa šokom. Zbog mogućih ventrikularnih aritmija i ishemije miokarda intravenski adrenalin treba davati polako i u nižim dozama. On se razrjeđuje u koncentraciji 1:10000 fiziološke otopine (0,1 mg/ml) te se daje barem 10 minuta, a doza je obično ograničena na 3 ml za prosječnu odraslu osobu (70 kg). Nakon 10–15 minuta treba ponoviti dozu jer se adrenalin brzo razgrađuje. Adrenalin ima $\alpha$-agonističke efekte kao što su periferna vaskularna rezistencija, reverzna periferna vazodilatacija, sistemna hipotenzija i vaskularna propustljivost, a $\beta$-agonistički efekti su bronhodilatacija, kronotropna srčana aktivnost i pozitivni inotropni efekti. Kontinuirana infuzija kristaloidima i koloidima potrebna je za održavanje krvnog tlaka.[2–5]

U drugoj liniji terapije mogu se davati antihistaminici. Kloropiramin-klorid daje se intravenski. Kortikosteroidi ne mogu biti korisni u izravnoj terapiji, ali mogu pomoći u liječenju produžene urtikarije ili odgovora kasne faze. Metilprednizolon natrij sukcinat u dozi od 125 mg iv. ili hidrokortizon u dozi 100 mg iv. daju se jednokratno, a kasnije prema potrebi ovisno o ponavljanju simptoma. Bronhospazam treba liječiti inhaliranjem $\beta$2-agonista, s opcijom davanja intravenskog aminofilina u rezistentnim slučajevima. Osim adrenalina protiv bronhospazma djeluju i ostali vazopresori: noradrenalin (0,05–0,1 μg/kg/min) koji je $\alpha$1, $\alpha$2 i $\beta$1-agonist, a izravna $\alpha$1-stimulacija u odsutnosti $\beta$2-aktivnosti stvara vazokonstrikciju; dopamin koji stimulira adrenergičke i dopaminergičke receptore (srčana stimulacija i renalna vazodilatacija ovisno o dozi) u dozi od 5 do 10 μg/kg/min; dobutamin (5–20 μg/kg/min) koji stvara vazodilataciju i povećava inotropni učinak.[2–5]

Opisani su slučajevi uspješne terapije teške anafilaksije s pomoću vazopresina. Prilikom refraktorne hipotenzije ili čak nemjerljivog krvnog tlaka nije bilo reakcije na inicijalnu terapiju adrenalinom intravenski, pa se primijenio arginin-vazopresin. Nakon prvotne injekcije od 10 IU arginin-vazopresina praćene infuzijom od 40 IU arginin-vazopresina, krvni tlak je za nekoliko minuta porastao na 80/50 mmHg uz posljedičnu hemodinamsku stabilizaciju.[14]

U trećoj liniji terapije daju se antagonisti H2-receptora kao cimetidin ili ranitidin. Intravenski atropin sulfat također se preporučuje pri refraktornom bronhospazmu. Refraktorna anafilaksija u bolesnika koji uzimaju β-adrenergičke blokatore zahtijeva dodatnu terapiju. Bilo je uspjeha s glukagonom, koji povećava srčani cAMP te tako povećava minutni volumen srca. β-blokatori djeluju kao kompetitivni inhibitor kateholamina, a $\beta$2-agonisti dani u visokim dozama mogu spriječiti taj efekt. Izoproterenol hidroklorid je takav lijek, ali ga treba izbjegavati jer može uzrokovati ishemiju miokarda.[2,5]

Budući da je hipovolemija, zbog maksimalne vazodilatacije, odgovorna za hipotenziju, potrebna je nadoknada volumena nekim nadomjeskom plazme, kao npr. hidroksietil škrob.[3]

## Dijagnostika

Kad je riješena akutna faza anafilaktičke reakcije, potrebno je potvrditi dijagnozu i identificirati suspektni alergen. Zbog brzine nastupa reakcije laboratorijska dijagnostika je retrospektivna. Uzorci krvi trebaju se uzeti što je prije moguće te zatim 1 i 6 sati nakon reakcije. Nivo histamina u plazmi je povišen, ali ima vrlo kratko poluvrijeme života te to otežava detekciju, čak i za vrijeme reakcije. Nivoi serumskog IgE i komplementa padaju, dok aktivirani oblici komplementa pokazuju porast. Za razliku od histamina, koji se povisuje i snižava brzo u krvi za vrijeme anafilaksije (maksimum nakon 5 minuta, a vraća se na normalu unutar 15–60 minuta), nivoi triptaze mastocita rastu jedan sat nakon epizode reakcije i ostaju povišeni četiri sata te tako pomažu u istraživanju anafilaktičke reakcije dugo nakon događaja. Triptaza je prirodna proteaza smještena u granulama mastocita, koje su otpuštene s histaminom za vrijeme degranulacije mastocita. Poluvrijeme života triptaze je 60–90 minuta. Povećana koncentracija triptaze iznad 25 μg/l visoko je osjetljiv indikator za anafilaktičku reakciju.[7,15,16]

Identifikacija lijeka može biti otežana kada se u kratkom vremenu daje bolesniku više lijekova. Dijagnoza anafilaksije može biti potvrđena s pomoću kožnih ili bioloških testova. Od alergoloških testova rabe se testovi kojima je cilj

dokazati antigen vezan na mastocite u reakciji alergijske preosjetljivosti ranog tipa (humoralna preosjetljivost), a manifestiraju se pojavom urtikarijske reakcije na mjestu ponovnog kontakta s odgovarajućim antigenom. To su testovi *in vivo*: »prick« test, skarifikacijski ili »scratch« test, intradermalni test i ekspozicijski test. Princip »prick« testa je u tome da se lancetom ili iglom u kožu unese određena koncentracija antigena, a u slučaju pozitiviteta, nakon 5–15–25 minuta pojavljuje se urtika. Skarifikacijski ili »scratch« test ima sličan princip i značenje kao i »prick« test, ali u kožu se unosi više antigena. Na istom se principu temelji i intradermalni test, kod kojega se injekcijskom iglom u gornji dermis (obično podlaktice) unosi još veća količina određene koncentracije antigena nego u »prick« ili »scratch« testu. Nakon intradermalne injekcije suspektnog alergena iznenadna reakcija je karakterizirana pojavom urtika, što je visoko specifično za reakciju preosjetljivosti.[16–18] Kožni testovi su standardizirani za anafilaktičke reakcije i visoko su specifični.

Ekspozicijski test provodi se u bolničkim uvjetima, jer postoji visok rizik od anafilaktičke reakcije. To je *in vivo* jednostruko slijepi test ekspozicije lijeku kao alergenu te placebu (npr. brašno otopljeno u vodi). Ako je osoba ranije imala pravi alergijski odgovor, ona je ovdje izložena alergenu koji se primjenjuje *per os*, usporedno s placebom (koncentracije se povisuju od 1/8 tablete do pune tablete u određenim razmacima). Promatra se bolesnik i prati alergijski ili pseudoalergijski odgovor. U slučaju pozitivnog testa, odnosno alergijske reakcije može nastupiti i klinička slika anafilaksije te je tada bolesniku potrebna najhitnija intervencija.[16,17]

Prisutnost specifičnih IgE-protutijela dokazuje se *in vitro* radioimunološkim testovima – RIST (engl. radioimunosorbent test) i RAST (engl. radioalergosorbent test), UniCAP triptaza, TTL (test transformacije limfocita u limfoblaste), ITDBG (Shelleyev test – indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita).

Kod RIST-a protutijela IgE-klase markiraju se radioaktivnim jodom te se na taj način dokazuju. Test služi određivanju ukupnog IgE, a njegova modifikacija RAST omogućuje određivanje specifičnih protutijela IgE za pojedini antigen. Test blastične transformacije limfocita u limfoblaste izvodi se mjerenjem broja specifično transformiranih limfocita, nakon stimulacije lijekom u limfoblaste; test je pozitivan ako se nađe u razmazu 3% blastnih stanica više nego onih u kontroli. Shelleyev test se izvodi na bazofilima kunića uz dodatak seruma bolesnika i odgovarajuće koncentracije inkriminiranog lijeka kao antigena; test je pozitivan ako je postotak veći od 24% degranuliranih bazofila u ispitivanom serumu u odnosu na kontrolu bez antigena.[16,17] UniCAP triptaza, jest *in vitro* test koji mjeri koncentraciju triptaze u serumu.[19,20]

Iako su kožni i specifični IgE-testovi pouzdanije metode za istraživanje suspektne alergijske reakcije na lijek, u slučaju nepodudarnih rezultata predlaže se izvođenje CD63-testa s pomoću protočne citometrije. CD63 nalazi se u membrani bazofilnih granula i njegovo izlaganje izvan stanica pokazuje staničnu degranulaciju. Ova je metoda osjetljivija od testa otpuštanja histamina iako su oba testa uključena u isti proces, bazofilnu degranulaciju.[21]

Postupci za donošenje konačne dijagnoze uključuju temeljitu anamnezu i kliničku sliku, standardizirane kožne testove, pouzdane biološke testove i ponekad provokacijske testove na lijekove.[23,24] Potvrda dijagnoze provokacijskim testom na lijekove često je najpouzdanija metoda za donošenje točne dijagnoze, ali samo ako drugi dijagnostički postupci, kao *in vivo* kožni i *in vitro* laboratorijski testovi, ne dovedu do rezultata. Ovaj je test potrebno činiti s velikim oprezom, jer može uzrokovati teške ili fatalne reakcije.[22–27]

Specifičnost *in vitro* testova ovisi o specifičnosti antitijela koja detektiraju antigen. Specifičnost antitijela definirana je njegovom mogućnošću da razluči antigen na koji bi to antitijelo reagiralo od antigena koji se rabi u testu. Osjetljivost testa ovisi o afinitetu i količini prvog antitijela koje se veže za antigen.[28] Specifičnost i osjetljivost *in vitro* testova je visoka i kreće se između 89–97%.[7]

## Prevencija

Identifikacija i posljedično izbjegavanje alergena važni su u prevenciji anafilaksije. Ako postoji anamnestički podatak o prethodnoj alergijskoj/anafilaktičkoj reakciji na neki lijek, potrebno ga je izbjegavati. U takvim slučajevima prevencija je moguća primjenom metilprednizolona 125 mg iv. 1 sat prije davanja anestetika i mišićnog relaksansa s antihistaminikom ili bez njega, npr. kloropiramin-klorid 1 amp iv. nekoliko minuta prije anestezije.[2,3,26]

## Zaključak

Iako se mehanizmi razlikuju, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije se klinički ne moraju razlikovati i obje su opasne za život.

Anafilaksija tijekom anestezije može se teško procijeniti zbog brzog, uzastopnog davanja više lijekova kako bi se stabilizirao bolesnik. Oprezna analiza anesteziooloških postupaka i dijagnostičkih testova bitna je u donošenju ispravne dijagnoze anafilaktičke reakcije.

Važno je iskustvo liječnika za točnu identifikaciju lijeka koji je uzrokovao tešku rizičnu reakciju preosjetljivosti u bolesnika. To se bazira na promatranju kliničkih znakova, odgovoru na hitno antialergijsko liječenje i, najvažnije, na adekvatnim rezultatima laboratorijskih testova.

LITERATURA


1. *Vandenbosch S, Libbrecht D, Lamy M.* Peri-anaesthetic anaphylactic shock: myths and facts. Semin Pediatr Surg 2004;13(3):142–51.
2. *Sreevastava DK, Tarneja VK.* Anaphylactic reaction: An overview. MJAFI 2003;59:53–6.
3. *Vrhovac B.* Anafilaktički šok. U: Vrhovac B, Reiner Ž, ur. Farmakoterapijski priručnik. 3. izd. Zagreb: Med-Ekon; 2000, str. 23.
4. *Duvaldestin P, Wigdorowicz C, Gabriel I.* Anaphylactic Shock to Neuromuscular Blocking Agent: A Familial History. Anesthesiol 1999; 90(4):1211–2.
5. *Nitti JT, Nitti GJ.* Anesthetic Complications. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ur. Clinical Anesthesiology. 3. izd. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002, str. 902–5.
6. *Levy JH.* The Allergic Response. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Clinical Anesthesia. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, str. 1297–307.
7. *Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F.* Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. Anesthesiol 2003;99(3):536–45.
8. *Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA.* Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. Eur J Anaesthesiol Suppl 1995;11:55–64.
9. *Thacker MA, Davis FM.* Subsequent general anaesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxant. Anaesth Intensive Care 1999;27(2):190–3.
10. *Clendenen S, Harper J, Wharen R.* Anaphylactic Reaction after Cisatracurium. Anesthesiol 1997;87(3):690–2.
11. *Joly V, Ceddaha A, Guinnepain MT.* Anaphylactic shock due to suxametonium complicated by a coronary thrombus. Anesthesiol 2002; 97(1):269–71.
12. *Levy JH.* Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care, 2nd ed. Butterworth-Heinemann, 1992.
13. *Withington DE.* Allergy, anaphylaxis and anaesthesia. Can J Anaesth 1994;41:1133.

14. *Kill i sur.* Successful treatment of severe anaphylaxis with vasopressin. Int Arch Allergy Immunol 2004;134:260–1.
15. *Lorenzi P, Filoni M, Manetta G.* Anaphylactic reaction to thiopental. A case documented by tryptase values and RAST. Minerva Anestesiol 1999;65(9):659–63.
16. *Dobrić I, Lončarić D, Gregurić-Mateša S.* Medikamentozne erupcije. U: Dobrić I i sur. Dermatovenerologija. 3. izd. Zagreb: Grafoplast 2005;125–8.
17. *Lipozenčić J.* Dermatološka dijagnostika. U: Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. 2. izd. Zagreb: Med Nakl 2004;18–21.
18. *Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM.* Prick Tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. Br J Anaesth 1987;59:683–9.
19. Diagnostic Methods. Manual of Pediatric Allergy Uni CAP. Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB 1999:47–51.
20. *Milavec-Puretić V, Lipozenčić J, Žižić V.* Correlation among skin prick test, total and specific IgE UniCAP tests in atopic patients from Zagreb, Croatia. Acta Dermatovenerol Croat 2004;12(4):257–60.
21. *Monneret G, Benoit Y, Gutowski MC.* Detection of basophil activation by flow cytometry in patients with allergy to muscle-relaxant drugs. Anesthesiol 2000;91(1):275.
22. *Moss J.* Allergic to anesthetics. Anesthesiol 2003;99:521–3.
23. *Lammintausta K.* The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005;152:968–74.
24. *Demoly P.* Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. Toxicol 2005;209:221–3.
25. *Romano A i sur.* Cross-reactivity among drugs: clinical problems. Toxicol 2005;209:169–79.
26. *Thong BY.* Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:619–28.
27. *Aberer i sur.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reaction: general consideration. Allergy 2003;58:854–63.
28. *Berzofsky JA, Berkower IJ, Epstein SL.* Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. U: Paul WE, ur. Fundamental Immunology. 3. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1993, str. 421–65.

* * *

# Vijesti
# News

**RECENT ADVANCES IN ENDEMIC NEPHROPATHY**
**– the role of toxins in an environmental disease**
***20.—22. listopada 2006. Zagreb, Hrvatska***

*Pokroviteljstvo:* Hrvatska akademija medicinskih znanosti

*Organizatori:* Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Hrvatska;
State University of New York at Stony Brook, NY, USA;
Hrvatski centar za endemsku nefropatiju, Slavonski Brod, Hrvatska

*Suorganizatori:* Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta, Hrvatska
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

*Predsjedništvo:* Nada Čikeš, Arthur P. Grollman, Bojan Jelaković

*Mjesto održavanja:* Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Simpozij je posvećen izučavanju etiologije endemske nefropatije i pridruženih karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog sustava s posebnim naglaskom na nefrotoksične i kancerogene tvari, ohratoksin A i aristolohičnu kiselinu.

Stručni program obuhvaća najnovija znanja iz bazičnih, kliničkih istraživanja i javnog zdravstva u obliku pozvanih predavanja, usmenih izlaganja, postera i radionica.

Simpozij je namijenjen nefrolozima, toksikolozima, epidemiolozima, urolozima, patolozima, internistima, citolozima, biokemičarima i genetičarima.

*Za detaljnije informacije o Simpoziju* posjetite web stranicu www.endemic-nephropathy.mef.hr ili se javite dr. med. Živki Dika, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska, e-mail: zivkadika@yahoo.co.uk.

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU

*organizira*

**PRVI HRVATSKI KONGRES O HIPERTENZIJI**

***Zagreb, 9.—12. studenoga 2006.***

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/23-88-271, faks: 01/23-88-592

E-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr; web: www.hdh.hr

# Pismo uredniku
# Letter to the Editor

## OSOBITOSTI NOVE KLASIFIKACIJE KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

### CHARACTERISTICS OF A NEW BLADDER CANCER CLASSIFICATION

*Poštovani gospodine uredniče,*

Ne postoji jedinstveno prihvaćen sistem patohistološkog stupnjevanja (engl. *grading system*) za karcinom mokraćnog mjehura. Najčešće korišteni sistemi baziraju se na utvrđivanju stupnja anaplazije tumorskih stanica.[1–4] Vijećanjem su na sjednici World Helath Organization (WHO) i International Society of Urologic Pathology (ISUP) odlučili klasificirati mnoge od tih tumora kao papilarne neoplazme urotela.[5]

Postoji međusobna povezanost između patohistološkog stupnja i stadija tumora (engl. *tumor grade and stage*), tako što je većina dobro i umjereno diferenciranih tumora površinska, dok je većina slabo diferenciranih s invazijom u mišićni dio stijenke.[6] Također je značajna povezanost između patohistološkog stupnja tumora (engl. *grade*) i prognoze bolesti, s time da je još značajnija povezanost između stadija tumora i prognoze bolesti. Pojedini autori[7–10] podupiru tezu da su karcinomi urotela niskog stupnja (engl. *low-grade*) (svi dobro diferencirani i većina umjereno diferenciranih), kao i karcinomi urotela visokog stupnja (engl. *high-grade*) (slabo diferencirani) temeljno različitog podrijetla, što podupiru molekularne i citogenetske činjenice. U karcinoma urotela niskog stupnja nađen je nedostatak jednog ili više supresorskih gena na kromosomu 9q. Nasuprot tomu, već u početnom razvoju karcinoma urotela visokog stupnja utvrđene su abnormalnosti na kromosomu 16p te postojanje p53 i pRb.

Papilom (patohistološki stupanj ili gradus 0) jest papilarna lezija s nježnom fibrovaskularnom jezgrom, prekrivena normalnom sluznicom mokraćnog mjehura.[11,12] Nema više od sedam slojeva urotela, niti histološku abnormalnost. Za razliku od karcinoma urotela gotovo nikada ne recidivira nakon endoskopske transuretralne resekcije. Ako se pojavi izolirano, smatra se benignom neoplazmom.[12] Ipak, papilom se često može naći istodobno s karcinomom urotela.

Papilarna neoplazma niskog malignog potencijala (engl. *papillary urothelial tumor of low malignant potential*, LMP) (dobro diferenciran tumor gradusa 1) ima nježnu fibrovaskularnu peteljku sa zadebljanjem urotela koji sadržava više od sedam slojeva. Stanice pokazuju neznatnu anaplaziju i polimorfiju. Poremećaj sazrijevanja stanica od baze prema površini je neznatan i mitoze su rijetkost.[5] Ipak, često recidiviraju, a recidivi mogu biti višeg patohistološkog stupnja i stadija bolesti.[12] Papilarna neoplazma niskog malignog potencijala katkada se može naći istodobno s karcinomom urotela niskog stupnja s kojim, uostalom, dijeli i slične molekularne[10] i prognostičke osobitosti.[12] Preimenovanje podrazumijeva »benignu narav« lezije što može zavarati i bolesnike i liječnike opće prakse, pa čak i same urologe, te dati varljiv osjećaj sigurnosti u kasnijem praćenju nakon resekcije lezije.[13–15] Možda je još veći problem u tome što se te lezije više ne registriraju kao karcinom mokraćnog mjehura (u npr. Statistics, Epidemiology, and End Results Program [SEER]), čime je na umjetni način smanjena incidencija karcinoma mokraćnog mjehura za 25 do 33%. Papilarna neoplazma niskog malignog potencijala dijeli iste kliničke, epidemiološke i molekularne osobitosti s karcinomom urotela i pogrešno bi bilo povući između njih crtu i tretirati prvu kao benignu, a drugu kao malignu leziju.

Karcinom urotela (papilarni karcinom) niskog stupnja (srednje diferencirani tumor gradusa 2) ima širu fibrovaskularnu osnovu, izraženije sazrijevanje stanica od baze prema površini i gubitak polariteta stanica. Veći je omjer jezgra-citoplazma i izraženija polimorfija jezgara s naglašenijim jezgricama.

Karcinom urotela (papilarni karcinom) visokog stupnja ima stanice koje se ne razlikuju od bazalne membrane prema površini, naglašenu polimorfiju jezgara, visok omjer jezgra-citoplazma i česte mitoze.[16]

*Dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.*
znanstveni suradnik
Urološki odjel Opće bolnice Zabok

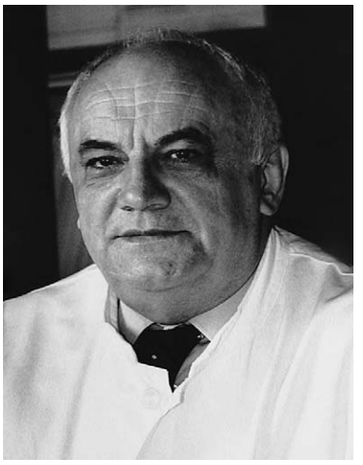
LITERATURA

1. *Broders AC*. Epithelioma of the genitourinary organs. Ann Surg 1922; 75:574.
2. *Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G*. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. Acta Chir Scand 1965;130:371.
3. *Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H*. Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of Tumors, No. 10). Geneva: World Health Organization; 1973.
4. *Koss LG*. Tumors of the urinary bladder. U: Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975, str. 1.
5. *Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK*. The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998;22:1435.
6. *Jewett HJ, Strong GH*. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol 1946;55:366.
7. *Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M i sur*. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 1994;54:784.
8. *Knowles MA, Elder PA, Williamson M i sur*. Allelotype of human bladder cancer. Cancer Res 1994;54:531.
9. *Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR i sur*. A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. Semin Oncol 1996;23:571.
10. *Cote RJ, Chatterjee SJ*. Molecular determinants of outcome in bladder cancer. Cancer J Sci Am 1999;5:1.
11. *Friedell GH, Bell J, Burney SW i sur*. Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma. Urol Clin North Am 1976;3:53.
12. *Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG*. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. Clinical and biologic implications. Cancer 1999;86:2102.
13. *Murphy WM*. Bladder cancer redefined. Cancer 1999;86:1890.
14. *Oyasu R*. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two number grading system of bladder tumors. Cancer 2000;88:1509.
15. *Cheng L, Bostwick DG*. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two number grading system of bladder tumors. Reply. Cancer 2000;88:1513.
16. *Friedell GH, Parija GC, Nagy GK i sur*. The pathology of human bladder cancer. Cancer 1980;45:1823.

# In memoriam
# Obituaries

## Prof. dr. sc. Nikola Matejčić
**(17. 4. 1936.–26. 4. 2006.)**

*»IDI IZ ZEMLJE SVOJE I OD RODA SVOJEGA I IZ DOMA OCA SVOJEGA U ZEMLJU KOJU ĆU TI POKAZATI«* (Knjiga postanka, 12:1)



Otišao je prof. dr. Nikola Matejčić, otišao je naš Mate.

Nikola Matejčić rođen je 17. travnja 1936. godine na Krku. Gimnaziju je pohađao u Rijeci i maturirao 1954. godine nakon čega se upisuje na Medicinski fakultet u Zagrebu. Nakon otvaranja Medicinskog fakulteta u Rijeci nastavlja studij medicine u Rijeci i diplomira 30. rujna 1961. godine. Tijekom studija bio je demonstrator u Zavodu za histologiju. Nakon završenog liječničkog staža zapošljava se u Klinici za ženske bolesti bolnice »Braća dr. Sobol«. Specijalistički ispit iz ginekologije i porodništva položio je u Ljubljani 18. prosinca 1969. godine.

Od 1977. godine bio je šef Odjela opće ginekologije Klinike za ženske bolesti i porode Lokaliteta Rijeka. Magistarski rad pod naslovom »Modifikacija sistemske reaktivnosti u ženki štakora intrauterino senzibiliziranih alogenim tkivom« obranio je 27. ožujka 1978. godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Naslov primarijusa stekao je 11. studenoga 1981. godine. Doktorsku disertaciju pod naslovom »Uloga imunoloških mehanizama u nastanku i razvoju kliničke slike EPH-gestoze« obranio je 27. prosinca 1984. godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Nakon spajanja Klinike za ginekologiju i porodništvo lokaliteta Rijeka i Sušak postaje šef Odjela ginekologije 25. veljače 1986. godine.

Od 1964. godine predavao je predmete Ginekologija, Porodništvo i Zaštita žena i djece u Školi za medicinske sestre primaljskog smjera, Školi za medicinske sestre općeg smjera i Školi za zdravstvene tehničare.

Za znanstvenog suradnika izabran je 24. ožujka 1988. godine. U zvanje docenta izabran je 31. ožujka 1989. godine. Viši znanstveni suradnik postaje 28. svibnja 1992. godine, za izvanrednog profesora izabran je 24. rujna 1992. godine, a redoviti profesor postaje 14. listopada 1997. godine. Dužnost predstojnika Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka vršio je od 1. stidenoga 1997. godine do konca 2001. godine. Odlazi u mirovinu 30. prosinca 2002. godine.

Bio je voditelj kolegija »Ginekologija i porodništvo«, Studija za više medicinske sestre i voditelj elektivnog predmeta »Suvremeni medicinski i socijalni aspekti ginekološkog malignoma« za studente medicine. Na poslijediplomskom studiju Kliničke imunologije i eksperimentalne i kliničke transplantacije vodio je kolegij »Imunologija reprodukcije i perinatalne dobi«. U više navrata bio je mentor pri izradi doktosrkih disertacija, magisterija, znanstvenih i diplomskih radova studenata medicine i studentica Studija za više medicinske sestre. Sudjelovao je aktivno u radu niza kongresa i simpozija u zemlji i inozemstvu, a publicirao je 70-ak znanstvenih i stručnih radova.

Bio je član Zbora liječnika Hrvatske, Društva ginekologa i opstetričara Hrvatske, Društva za perinatalnu medicinu Hrvatske, Grupe za ginekologiju Alpe-Adria, Hrvatskoga imunološkog društva, Hrvatskoga društva za fiziologiju i Internacionalnog društva za imunologiju reprodukcije.

Područje njegova posebnog stručnog interesa bili su rana detekcija, dijagnostika i terapija ginekoloških malignih tumora s posebnim naglaskom na njihovo kirurško liječenje. Kao član istraživačkog tima za imunologiju reprodukcije dao je velik doprinos u objavi brojnih znanstvenih radova.

Odlikovan je spomenicom Domovinskog Rata i Redom Hrvatskog trolista.

U svojoj struci i svome gradu prof. dr. sc. Nikola Matejčić ostavio je neizbrisiv trag među studentima, kolegama i pacijentima samoprijegornim i samozatajnim radom. Čovjek koji je uvijek našao vremena za bolesnice, kolege i suradnike, koji je uvijek imao dovoljno strpljenja za tuđe probleme nastojeći pritom biti blag, uviđavan i razborit, ali istodobno i odlučan u pronalaženju konačnih rješenja. Uvijek pri ruci za bolesnice, često žrtvujući svoje slobodno vrijeme, bio je simbol ustrajnosti i postojanosti na svome radnome mjestu.

Neka mu je vječna hvala i slava za sve dobro koje je učinio!

*Prof. dr. sc. Herman Haller*

# Doc. dr. sc. Ivo Eterović-Sorić
**(11. 5. 1932. – 8. 7. 2005.)**



Različiti su profili i putovi liječnika, ali korijen svakog dobrog liječnika je u ljubavi i razumijevanju čovjeka. Doc. dr. sc. Ivo Eterović-Sorić, koji je preminuo prošlog ljeta i pokopan pod čempresima na starome groblju u Pučišćima, razumijevao je ljude, njihove nevolje, interese i potrebe. Počeo je kao liječnik opće prakse na rodnome Braču, završio kao socijalni medicinar i zdravstveni administrator u metropoli, ali ostao bliži ljudima i kulturi vlastitog podneblja, poeziji pa i mediteranskom shvaćanju života nego brojkama, propisima i pravnim formulacijama kako, smatra se, traži javnozdravstveno djelovanje.

U biografiji ćemo naći da je u Bolu polazio poznatu školu u dominikanskom samostanu i završio klasičnu gimnaziju u Splitu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu s 27 godina, a poslijediplomski studij javnog zdravstva s 34 godine i specijalistički ispit iz socijalne medicine i organizacije zdravstvene zaštite položio s 36 godina. Doktorsku tezu obranio je s 47 godina, a s 48 godina se habilitirao i postao docent Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Nakon četiri godine koje je proveo kao liječnik i ravnatelj Doma zdravlja u Supetru, pošao je na daljnje studije i počeo raditi u Zavodu za zaštitu zdravlja Split koji je kasnije i vodio kao ravnatelj (1971–1980). Tu je vodio i sudjelovao u brojnim analizama i istraživanjima zdravstvenog stanja i programima razvoja zdravstva u Dalmaciji. Bio je predavač u Zdravstvenome školskom centru, Višoj školi za medicinske sestre i nastavnik na Splitskom studiju Medicinskog fakulteta. Organizirao je i vodio poslijediplomske studije iz opće/obiteljske medicine, školske medicine i medicine rada. Sudjelovao je u stvaranju Kodeksa sanitarnih mjera u turističkim područjima. Godine 1982. preselio se u Zagreb gdje je bio tajnik Udruženja zdravstvenih ustanova Hrvatske. Na toj funkciji bio je i predsjednik organizacijskog odbora međunarodnih izložbi Medicina i tehnika te organizirao brojne stručne sastanke, savjetovanja i simpozije o organizaciji zdravstva. I dalje je sudjelovao u nastavi, a također u projektu »Trajno usavršavanje za primarnu zdravstvenu zaštitu uz pomoć video i računarske tehnologije« (suradnja s Japanom). Uz stručne i znanstvene pisao je i nastavne tekstove. Dvije su mu teme bile i ostale najbliže: decentralizacija zdravstva i integracija zaštite (Svjetska zdravstvena organizacija, 1990.) te osobito posebnosti zdravstva na otocima (1994.), pa je jedno vrijeme bio i član Nacionalnog vijeća za razvitak hrvatskih otoka.

Stavovi i shvaćanja I. Eterovića bili su ukorijenjeni u mediteranskoj kulturi i čovjeku, težaku kao mjerilu svih bitnih ocjena i odluka. Trebalo ga je vidjeti kako pamti svoje nekadašnje pacijente, a i oni njega, kako se zaustavljaju da ga pozdrave. Trebalo je vidjeti kako zna pojedinosti o radu zdravstvenih ustanova i kako se brine za mogućnosti njihova djelovanja.

Znanstveno se bavio pitanjima koja su proizlazila iz njegovih osnovnih stavova, iz osjećaja zajedništva i stvaralačke samostalnosti. Doktorska mu teza govori o regiji u zdravstvenoj zaštiti. Uspoređujući teorijske postavke i zdravstvenu praksu, pronalazio je argumente za decentralizaciju zdravstva, kao i činjenice o njezinim dometima i ograničenjima. Regija mu nije bila samo gospodarski i geopolitički pojam, već područje jasno određeno načinom života i kulturom kraja. Na dalmatinskom području ilustrirao je to i potvrđivao demografskim i zdravstvenim pokazateljima, uspoređujući otočni dio, priobalje i planinsko zaleđe Dalmacije. Osobno iskustvo i interes vraćali su ga uvijek ponovno posebnostima zdravstvene zaštite na otocima i o tome je zadnjih godina najviše pisao, govorio i djelovao u mogućnostima koje su mu bile dane.

Bio je socijalno orijentiran i spadao u grupu stalnih i izvornih, a ne samo formalnih i blagorječivih »štamparovaca«. Rođenomu u obitelji klesara bračkog kamena, u braku sa kćeri poznatog znalca kamenog umijeća, saznanja o bitnim odrednicama života nisu mu bila teorijske postavke nego dio njega samoga. U rješavanju problema bio je pragmatičan. Socijalno saznanje, ponašanje i uloga pojedinca, njegov moral, stručna perspektiva i djelovanje, vodili su ga ne samo kao nastavnika i javnu osobu već i u svim upravljačkim i zdravstvenopolitičkim funkcijama kojima se bavio veći dio života. Probleme je volio rješavati u neposrednom odnosu, sučelice s drugima, pronicao njihove interese i potrebe. Putovao je i obilazio, slušao i promišljao. Bio je tolerantan, ali jasno moralno i duhovno određen, intelektualno kritičan prema svakoj ideologiji. »Što je ludo, to je naše«, bila mu je omiljena uzrečica.

Takav stav i način rada, koji nije jednostavno svrstati ni socijalno, politički ni stručno, donosio mu je također nerazumijevanja i protivnike, pogotovu u redovima onih koji su u zdravstvu tražili neposrednu korist ili politički uspjeh, onih koji su osjećali da im zna slabosti, koji su shvaćali da radi po tradicionalno i duhovno ukorijenjenim etičkim normama, iako ne nužno po suvremenim poduzetničkim pravilima ili državnim interesima.

Volio je život i sve radosti koje može pružiti, a osobito dijeleći ih zajedno s drugima, prijateljima, uz veselje i pjesmu, kad mu je odjednom na pamet došao neki stih iz Odiseje, citat iz Biblije ili pjesma voljenog Cesarića, Ujevića ili Kranjčevića, a najčešće poslovica ili uzrečica starih Bračana.

»Sjećam se brojnih sastanaka uredništva Bračkog zbornika, naviru prošloljetni susreti na supetarskoj rivi uza štekate, kada si dugo sjedio zagledan u more. Dragi su mi bili naši susreti na Braču, a još draže su mi bile udivljenost i spoznaja koliko je duboko i jako živio Brač u Tebi.« izrekao mu je akademik Petar Šimunović nad grobom na »najljepšem otočkom kamenom groblju uz more«.

Dobro je da se ljudi ne mogu klasificirati i da među javnim zdravstvenim radnicima imamo ljude zagledane u more i viziju zadovoljnih radinih ljudi i pravične domovine.

*Želimir Jakšić*

# Dr. Željko Vertot
**(21. 5. 1925. – 30. 4. 2002.)**



U večernjim satima 30. travnja 2002. godine preminuo je nakon duge i teške bolesti naš poštovani kolega i prijatelj dr. Željko Vertot, liječnik u mirovini, specijalist za bolesti pluća i tuberkulozu. Veći dio svoga radnog vijeka proveo je radeći predano u Antituberkuloznom dispanzeru i Pneumoftizeološkoj službi Medicinskog centra u Karlovcu. Njegovom smrću izgubili smo uglednog liječnika, dragog kolegu i prijatelja, a njegovo mjesto u obitelji, koju je iznad svega volio, ostalo je nepovratno prazno. Ali smrt, ta velika nepoznanica i sastavnica života, nije uzela baš sve, ostavila nam je duh čovjeka, prijatelja i liječnika, koji i dalje živi u našim sjećanjima preko riječi i djela koje pojedinac ostavlja svojoj obitelji, radnoj okolini i društvu.

Dr. Željko Vertot rodio se u Zagrebu 21. 5. 1925. godine. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Zagrebu. Diplomirao je 1952. god. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu gdje je završio i pripravnički staž. Kao liječnik opće medicine radio je nekoliko godina u Županji. Specijalizaciju iz pulmoftizeologije započeo je u Osijeku, a završni specijalistički ispit položio 1958. g. u Zagrebu. U Karlovac dolazi 1961. god. i preuzima mjesto šefa Antituberkuloznog dispanzera. Za šefa Pulmoftizeološke službe Medicinskog centra imenovan je 1979. g. Na toj dužnosti ostaje do umirovljenja 1990. g. Od 1979. do 1984. g. obnašao je dužnost pomoćnika generalnog direktora Medicinskog centra za medicinska pitanja.

Stručno djelovanje dr. Vertota bilo je veoma obuhvatno i široko te se može podijeliti u dva razdoblja. Prvo razdoblje obuhvaća 60-e i 70-e godine dok je obnašao dužnost šefa ATD-a, a bilo je prije svega usmjereno na programe prevencije, otkrivanje, dijagnostiku i liječenje tuberkuloze, koja je u to vrijeme bila među vodećim bolestima respiratorne patologije. Sa suradnicima i svojim velikim prethodnikom prim. dr. V. Vukmanovom uložio je mnogo truda radeći na suzbijanju tuberkuloze u Karlovcu i karlovačkoj užoj i široj regiji. Otvaraju se antituberkulozni dispanzeri u Dugoj Resi, Slunju, Ozlju, Vrginmostu i Vojniću, a provode se fluorografska snimanja na području Kotara Karlovac. Kruna toga rada bio je pad morbiditeta i mortaliteta od tuberkuloze.

Drugo razdoblje njegova rada obuhvaća vrijeme od 1979. do 1990. god. kada postaje šefom Službe za plućne bolesti Medicinskog centra. U tom razdoblju dr. Vertot usmjerava rad Službe prema modernoj pulmologij. Intenziviraju se endoskopija i funkcionalna dijagnostika, a otvara se i Alergološki odsjek. Posebnu pozornost posvećuje edukaciji stručnog kadra. Odlazeći u zasluženu mirovinu, ostavio je iza sebe educirane liječnike koji su preuzeli izazove moderne pulmologije. Proveo je svoj cijeli radni vijek radeći tiho, mirno, strpljivo i pedantno. Dijaskopirao je godinama, što je zacijelo negativno utjecalo na njegovo zdravlje.

Bio je član Pneumoftizeološke sekcije HLZ-a, danas Hrvatskoga pulmološkog društva, a u jednom mandatu i član upravnog odbora. Kontinuirano je pratio i bio informiran o znanstvenim i stručnim zbivanjima na području pulmoftizeologije. Sudjelovao je na mnogim stručnim sastancima, savjetovanjima, simpozijima i kongresima, pisao edukativne članke o tuberkulozi. Bio je dugogodišnji član Hrvatskoga liječničkog zbora – Podružnice Karlovac. Na osnivačkoj skupštini Ogranka Karlovac pristupio je Hrvatskomu društvu umirovljenih liječnika i dolazio na naše sastanke i predavanja. Nažalost, nemilosrdna bolest nije mu dopuštala da s nama češće dijeli ugodne trenutke naših susreta.

Mi, sadašnji i bivši suradnici, kao i kolege umirovljeni liječnici, voljeli smo i poštovali svog šefa, kolegu i prijatelja, humanista, jednostavnog, poštenog i skromnog čovjeka, široke i svestrane naobrazbe, koji je posjedovao prirođeni »agramerski« šarm, volio život i znao mu se radovati. Voljeli su ga iskreno i poštovali njegovi brojni pacijenti i građani Karlovca. Njegova obitelj može biti ponosna što je imala u obiteljskom domu takvog čovjeka, supruga, oca i djeda.

Zahvaljujemo dr. Vertotu za sve dobro što je učinio svojim brojnim bolesnicima, a posebno na promicanju i razvoju pulmološke struke. I na kraju, sjećamo ga se s mislima – izvor života darovao mu je život i predao uzburkanoj rijeci da teče tijekom dugih 77 godina, kroz kišne, olujne i sunčane dane te ga u smrti uveo u neizmjerni vječni ocean života u svemiru.

*Dr. Vlasta Grbac*
*Prim. dr. Rudolf Muhvić*

# Vijesti
# News

## I. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE BOLI HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

***Plitvička jezera, 12.—14. listopada 2006.***

**KOTIZACIJA:** 1200,00–1800,00 kuna (vidi – www.hdlb.org)

**KONTAKT ADRESA:** O-tours, gđa Ivana Šabanović-Uzelec, tel. 01/4831444, faks: 01/4813010
e-mail: ivana.sabanovic-uzelec@otours.hr

* * *

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko reumatološko društvo

## 8. godišnji kongres HRD-a

***20.—22. listopada 2006. u Osijeku, hotel Osijek***

GLAVNE TEME KONGRESA: 1. Osteoporoza, 2. Trudnoća i reumatske bolesti.
ROK ZA PRIJAVU I SLANJE SAŽETAKA: 15. srpnja 2006.
INFORMACIJE: Atlantis travel d.o.o., Petrinjska 59, Zagreb, tel. 01/4811-155; e-mail: info@atlantis-travel.hr

* * *

## 8. HRVATSKI KONGRES ENDOSKOPSKE KIRURGIJE
### S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

***7.—9. prosinca 2006., hotel »Westin«, Zagreb***

*Za sve potrebne obavijesti i prijavu obratite se:*

prim. dr. sc. Boris Ružić, dr. Elizabeta Glavan
KB »Sestre milosrdnice«, Klinika za kirurgiju
10 000 Zagreb, tel./faks: 3787-322, 3768-292, mob. 091/2333-590
e-mail: hdek@kbsm.hr; ruzicb@kbsm.hr; endoskopskodrustvo@gmail
http://www.hdek.com.hr

* * *

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb svake godine redovito održava tečaj trajne izobrazbe liječnika iz aktualnih područja pedijatrije. Ovogodišnji 18. po redu tečaj održat će se s temeom pod naslovom:

***»Dijete s dugotrajnim bolovima u trbuhu — uvijek prisutan problem«***

Voditelji tečaja su *prof. dr. sc. Ana Votava-Raić, prof. dr. sc. Miroslav Dumić* i *dr. sc. Duška Tješić-Drinković*. Tečaj će se održati ***8. i 9. prosinca 2006. godine***, a mjesto održavanja je ***predavaonica Klinike za pedijatriju — Šalata***.

Kotizacija iznosi 500,00 kn.