

KNJIGA APSTRAKATA

4-6. NOVEMBAR 2022.

DIVČIBARE



UDRUŽENJE ZA PREVENTIVNU
PEDIJATRIJU SRBIJE

**Simpozijum „Multidisciplinarni pristup u ranom otkrivanju
i lečenju retkih i imunski posredovanih bolesti“**

retkebolesti.preventivnapedijatrija.rs

KNJIGA SAŽETAKA

**Drugi Simpozijum Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije (UPPS)
sa međunarodnim učešćem**

**Multidisciplinarni pristup u ranom otkrivanju
i lečenju retkih i imunski posredovanih bolesti**

Organizator:

Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije



————— Udruženje —————
za preventivnu pedijatriju Srbije

ISBN 978-86-81228-02-9

**Simpozijum „Multidisciplinarni pristup u ranom otkrivanju
i lečenju retkih i imunski posredovanih bolesti“**

ZBORNIK APSTRAKATA

Izdavač:

Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije

Za izdavača:

Doc. dr Marko Jović

Urednici:

Doc. dr Marko Jović

Prof. dr Zorica Živković

ISBN 978-86-81228-02-9

2022. godina, online publikacija

Organizacioni odbor Naučni odbor

Doc. dr Marko Jović,
predsednik organizacionog odbora

Prof. dr Zorica Živković,
podpredsednik organizacionog
odbora

Prof. dr Bojko Bjelaković

Prof. dr Maja Milojković

Prof. dr Hristina Stamenković

Prof. dr Ivana Budić

Dr sci Ivana Filipović

Prof. dr Sanja Stanković
sms Maja Petković

Prim dr Bojana Cokić

Dr Biljana Marković

Dr Dušanka Marković

Asist. dr Radovan Mijanović

Prof. dr Ljiljana Bjelaković
Katarina Andrejić

Sar. dr Milica Lazarević

Dr Dušanka Marković, predsednik
naučnog odbora

Prof. dr Bojko Bjelaković

Prof. dr Ljiljana Šaranac

Prof. dr Vojislav Parezanović

Prof. dr Zorica Živković

Prof. dr Anđelka Stojković

Prof. dr Žarko Čojbašić

Prof. dr Sonja Bojadžijeva

Prof. dr Dimitrije Nikolić

Prof. dr Maja Nikolić

Prof. dr Ramush Beiqi

Prof. dr Marina Atanasković Marković

Prof. dr Dragan Radovanović

Prof. dr Aspazija Sofijanovna

Doc. dr Ivona Đorđević

Dr sci Aleksandra Klisić
sms Ana Radomirović

Sekretarijat kongresa

Dr Dušanka Marković, generalni
sekretar kongresa

Doc. dr Marko Jović

Dr Maja Jović

Katarina Andrejić

Danka Ilić

Milenko Leković

Olga Radovanović

Jovan Trojanović

Đorđe Đorđević

Filip Matić

Anika Jakobar

Hiba Jawish

Mohamed Jawish

Ali Ansari

Shireen Rahmani

Sar. dr Milica Lazarević



TUBERKULOZA U DEČJEM UZRASTU

Prof. dr Zorica Živković^{1,2}

¹Dečja bolnica za plućne bolesti i tb, KBC Dr Dragiša Mišović, Beograd, Srbija

²Farmaceutski fakultet Novi sad, Privredna Akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

E-mail: zoricazivkovic@yahoo.com

Prirodni tok i klinička prezentacija infekcije uzrokovane *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) kod ima svoje posebnosti i karakteristike. Nakon kontakta sa osobom obolelom od infekcije MTB tok i eventualni razvoj infekcije zavise od uzrasta deteta, vakcinalnog i imunološkog statusa. Deca koja su zaražena u predškolskom. uzrastu, mogu da razviju kliničku sliku i radiografske promene u kratkom period nakon izlaganja MTB, ali retko razvijaju reaktivaciju bolesti u odraslom dobu. U suprotnom, deca inficirana u školskom ili adolescentnom dobu, sklona su razvijanju težih formi plućne tuberkuloze tipične za odraslo doba. Za postavljanje dijagnoze plućne tuberkuloze, poštuje se trijas: pozitivan tuberkulinski kožni test, radiografske i/ili kliničke manifestacije odgovarajuće za tuberkulozu, i kontakt sa osobom obolelom od aktivne infekcije, i smatra se "zlatnim standardom". Deca sa plućnom tuberkulozom odgovaraju dobro i tolerišu dobro isti bazični protokol lečenja, kao što se primenjuje kod obolelih odraslih osoba. Izvesna prevencija tuberkuloze kod dece može se postići upotrebom "Bacille Calmette-Guérin" (BCG) vaccine. Od velikog značaja je i upotreba hemoterapije za lečenje neposredne tuberkulozne infekcije, otkrivene putem kontakta sa izvorom infekcije, čak i kada je BCG vakcinacija izvršena.

Najveći broj dece sa klasičnim formama tuberkuloze dečjeg uzrasta nije infektivan za drugu decu. Međutim, deca koja obole od tuberkuloze tipične za odraslo doba (infiltrati gornjih lobusa, kaviteti) i naročito obolela deca sa nalazom *Mycobacterium* u sputumu, mogu biti infektivna za ostalu decu u okruženju.

Uzrast deteta nije relevantan već tip tuberkuloze. Deca mlađa od 10 godina, retko imaju adultni tip tuberkuloze, ali ipak svako dete i tog uzrasta, ako ima ekstenzivne infiltrate rendgenski, iskašljavanje ili i kavitete, treba izolovati dok se ne isključi postojanje zaraznosti

Više je razloga zbog kojih deca sa tuberkulozom dečjeg doba nisu infektivna za druge. Mnoga deca sa tuberkulozom ne kašlju, a ako i kašlju, ne produkuju sputum. Kada ima kašlja sa iskašljavanjem, *Mycobacterium* se retko nalazi pošto je koncentracija u endobronhijalnom sekretu mala. Mlađa deca, nemaju dovoljnu snagu pri kašljanju, te se u izdahnutom vazduhu ne nalaze infektivne partikule odgovarajuće veličine da se infekcija prenese.

Tuberkulozni bacili umnožavaju se inicijalno u alveolama i alveolarnim duktusima. Neki bacilli, bivaju apsorbovani od strane makrofaga, ali ne i uništeni, te se prenose daljem kroz limfne kanale u regionalne limfne čvorove. Glavne grupe limfnih čvorova, koje su uključene kod dečje tuberkuloze rasporedjene su u hilusima, paratrahealno i subkarinalno. Kao i kod odraslih, inkubacioni period između vremena kada su tuberkulozni bacili inhalirani i vremena kada se razvija kasni tip preosetljivosti, obično je između 3 i 12 nedelja, a najčešće, 4 do 8 nedelja. Poneka deca imaju epizode febrilnosti u trajanju jedna do tri nedelje, kada se preosetljivost razvija. Ova deca mogu imati respiratorne simptome, napr kašalj u tom period. Primarni kompleks se sastoji od lokalne reakcije parenhima u kojem se bacilli naseljavaju, i inflamatorne reakcije pridruženih limfnih čvorova. U najvećem broju slučajeva, primarni kompleks zaceljuje i fibrozira i ostaje "nem" u daljem životu.

Direktna mikroskopija sputuma, test koji je jedini dostupan u mnogim endemskim područjima, pozitivan je u 10-15% slučajeva. Kultura sputuma je nešto pouzdanija, i daje pozitivan rezultat u 30-40% dece sa nekomplikovanom hilarnom adenopatijom.

U postavljanju dijagnoze plućne tuberkuloze kod dece najznačajniji momenat je epidemiološka anketa i praćenje mogućih kontakata sa potvrđenim slučajem. Kod mlađe dece tuberkuloza se razvija nakon skorašnje transmisije bolesti, te je istraživanje kontakata od velikog značaja za otkrivanje dece sa rizikom od razvoja infekcije.

Ispitivanje dece sa sumnjom na infekciju *M. Tuberculosis*, je teško pa i nesigurno, te je dijagnoza često „verovatna“ a ne „potvrđena“. Postoje obrasci, koji nam pomažu u dijagnostici, bazirani na ključnim pitanjima, simptomima i rendgenskim znacima. Na primer, imamo dete iz kontakta sa obolelim od tuberkuloze ili imunološkim dokazom o infekciji (pozitivan tuberkulinski test), istražujemo prisustvo simptoma, radiografskih promena ili bakteriološki konfirmaciju i definišemo na osnovu dobijenih podataka, da li je dete u grupi bolesnih ili onih sa rizikom od progresije bolesti. Pošto je *M. Tuberculosis* intracelularni patogen, dijagnostički pristup podrazumeva procenjivanje da li su T ćelije deteta senzibilisane specifičnim *M. Tuberculosis* antigenima. Ako potvrdimo prisustvo i reakciju na *M. Tuberculosis*, vrlo je verovatno da bolest koju ispituje, je tuberkuloza. Kod dece, ova vrsta infekcije je skoro uvek skorašnjeg datuma, i može se direktno povezati sa postojećom bolešću. Međutim, u nedostatku drugih relevantnih podataka, kao što su simptomi ili radiografske promene na snimku pluća, ovakvi testovi ne pomažu da se razlikuje tuberkulozna infekcija od aktivne bolesti.

U današnje vreme, testovi koji nam pomažu u detekciji *M. Tuberculosis* infekcije kod deteta su: kožni tuberkulinski test (TT) i in vitro krvni interferon (IFN)- γ test.

Tuberkulinski test

TT se koristi desetine godina. Na koži se meri induracija koja je posledica reakcije kasne preosetljivosti, nakon intradermalne injekcije prečišćenog proteinskog derivata (PPD), kompleksne mešavine mikobakterijskih antigena. Postoje TT standardi za svaku zemlju, koriste se testovi sa 5 tuberkulinskih jedinica PPD-S ili 2 tuberkulinske jedinice PPD-23. Za TT je interesantno, da i pored dugogodišnje primene u svakodnevnoj praksi, interpretacija rezultata je često problematična. Test je slabo specifičan, to je jedna od najvećih zamerki, a negativna reakcija se pojavljuje u 10-25% dece sa tuberkulozom, što dovodi do manje od 50% specifičnosti kod razvijene bolesti. Posebna problema je tumačenje rezultata TT kod dece sa imunodeficijencijom, napr HIV infekcijom. Test se tumači na osnovu promena na koži i potkožnom tkivu nakon 72h, što znači da dete i roditelji moraju doći ponovo zbog toga. Korektna interpretacija je veština koja zahteva obuku i za izvođenje i za „čitanje“ testa.

Veličina reakcije TT mora se posmatrati u odnosu na postojeći rizik da je dete inficirano i mogući rizik od razvoja bolesti, prethodnu vakcinaciju BCG vakcinom i učestalost tuberkulozne infekcije u regionu.

Kod dece sa visokim rizikom, HIV infekcijom, nenapredovanjem i slabom uhranjenosti, TT manji ili jednak 5mm se smatra pozitivnim. Kod sve ostale dece, induracija veća ili jednaka 10mm, smatra se pozitivnom, bilo da je dete BCG vakcinu primilo ili ne.

Najvažnije je znati da su navedene vrednosti TT promenljive, da ih treba posmatrati u odnosu na kliničke simptome i znake, i da negativan test ne isključuje tuberkulozu pluća kod deteta koje je testirano.

Interferon- γ test

Najznačajniji napredak u dijagnostici tuberkuloze postignut je poslednjih godina, razvojem in vitro T-ćelijskog testa, komercijalno poznatih kao QuantiFERON TB i T-SPOT-TB. Uzorak krvi se uzima i meri se produkcija IFN- γ od strane prethodno obradjenih limfocita na prisustvo *M. Tuberculosis* specifičnih antigena ESAT6 i CFP-10. Uzima se jedan uzorak krvi i potreban je samo jedan dolazak deteta i roditelja.

Pokazalo se da ovi testovi imaju prednost u odnosu na TT, zbog veće specifičnosti, bolje korelacije sa izloženošću M. Tuberculosis, i manje ukrštene reakcije na prethodnu BCG vakcinaciju i prisustvo mikobakterija u okruženju. Neke studije pokazuje i slabu korelaciju sa TT, a pošto nema dovoljno podataka o upotrebi kod dece, testovi se još uvek ne koriste rutinski u pedijatrijskoj populaciji. Klinički vodiči ne uvode ove testove kao obavezne i rutinske, dok se ne ispita korelacija sa TT kod male dece.

Literatura:

1. Živković Z. Paton J. Pulmonary TB, latent TB and in vivo and in vitro tests. IN ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine, Editors Ernest Eber, Fabio Midulla., published by European respiratory Society, 2013: 270.284.

2. Marraï BJ, Gie RP, Schaaf S, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis- old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1078-1090.

АКТУЕЛНОСТИ У ТЕРАПИЈИ СПИНАЛНЕ МИШИЋНЕ АТРОФИЈЕ

Димитрије М. Николић^{1,2}, Кристина Јовановић¹, Милош Бркушанин³ и сар.

¹Универзитетска Дечја Клиника Београд

²Медицински Факултет у Београду

³Биолошки Факултет у Београду, Центар за Хуману Молекуларну Генетику

Увод.

Спинална мишићна атрофија (СМА) је аутозомно рецесивно неуромишићно обољење. Открили су је Guido Werdnig & Johann Hoffmann 1890. године. Услед дегенерације моторних неурона предњих рогова кичмене мождине и неурона кранијалних нерава, долази до мишићне слабости, арефлексије, атрофије и фасцикулација. Болест је прогресивног тока, а прогресија резултира губитком основних животних функција, као што су ходање, гутање и дисање. Временом се могу јавити и тешке компликације на кичменом стубу, куковима и зглобовима, као и респираторне компликације, које су главни узрок морталитета и морбидитета.

СМА представља болест која је позната деценијама, која се карактерише типичном клиничком сликом хипотоније и арефлексије. Ради се о аутозомно рецесивном неуромишићном обољењу код кога услед дегенерације моторних неурона предњих рогова кичмене мождине и неурона кранијалних нерава долази до мишићне слабости, арефлексије, атрофије и фасцикулација. Болест је прогресивног тока, а прогресија резултира губитком основних животних функција, као што су гутање, дисање, покрети екстремитета, седења, ходања. Временом се могу јавити и тешке компликације на кичменом стубу, куковима и зглобовима, као и респираторне компликације, које су главни узрок морталитета и морбидитета.

Обољење је узроковано хомозиготном делецијом *SMN 1* гена. Типично људи поседују две копије *SMN 1* и једну или две копије *SMN 2* гена у свакој ћелији. Међутим број копија *SMN 2* гена значајно варира од особе до особе, па неки људи могу имати и до осам копија. И један и други ген стварају *SMN* протеин, али *SMN 1* у значајно већој мери. Тако недостатак овог протеина, услед дефекта *SMN 1* гена, може бити благо компензован од стране *SMN 2* гена.

Постоје четири основна типа СМА: тип 1, 2, 3 и 4. Клиничка класификација базира се на узрасту пацијента у тренутку када се болест испољила, броја *SMN 2* копија и највишем постигнутом степену развоја моторне функције. У случају првог типа, постоји до две копије *SMN 2* гена, а симптоми се испољавају до шестог месеца живота, пацијенти никада не стичу способност седења, а преживљавање је изузетно после друге године. Смрт најчешће наступа као последица респираторне инсуфицијенције. Код оболелих од другог типа болести, пацијенти имају до три копије *SMN 2* гена, а симптоми се јављају од шестог до осамнаестог месеца живота, прогресија болести је спорија. Пацијенти стичу способност седења, али никада не проходавају. Тип три се углавном дијагностикује после осамнаест месеци живота, а пре треће године, а ови пацијенти имају 3-4 копије *SMN 2* гена, стичу способност ходања која се касније губи. Тип четири је веома редак, испољава се у одраслом добу, у виду благих моторних потешкоћа, па често пролази и непрепознат. Ови пацијенти имају више од четири копије *SMN 2* гена, а животни век је нормалан.

Клинички симптоми и знаци при прегледу оболелог, усмеравају на дијагнозу, мада се она дефинитивно утврђује генетским тестирањем. Имајући у виду нове терапијске могућности данас се све више користи функционална класификација која дели пацијенте на оне који могу да седе –

„седаче“, на оне који могу да ходају – „ходаче“ и оне без неуролошких испада (или са минималним неуролошким абнормалностима).

До пре неколико година терапија је била симптоматска и у основи палијативна. Захваљујући познавању гена који доводе до развоја симптома болести, као и процеса у организму који настају услед њиховог дефекта, данас је пронађен начин да се оболелима помогне. Данас постоји неколико терапијских могућности које имају за циљ „исправљање“ генског дефекта и уколико се примене на време – пре појаве упадљивих неуролошких симптома, респираторних и гастроинтестиналних компликација, дају велику наду да могу да доведу до промене природног тока болести. Циљ терапије јесте зауставити прогресију болести и побољшати моторне функције, а самим тим побољшати квалитет живота и продужити животни век пацијената.

Нова терапијска ера у лечењу СМА.

Захваљујући познавању гена који доводе до спиналне мишићне атрофије, као и процеса у организму који настају услед њиховог дефекта, данас је пронађен начин да се оболелима помогне. Циљ терапије јесте зауставити прогресију болести и побољшати функције тела, а самим тим побољшати квалитет живота и продужити животни век пацијената. Данас је одобрено три лека за лечење овог обољења: Nusinersen (Spinraza), Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec-xioi) и Risidiplam (Evrysdi). Spinraza је први одобрени лек, од децембра 2016. године, док је Zolgensma одобрење добила 2019. године. У августу 2020. године од стране FDA (U.S. Food and Drug Administration) одобрен је и Risidiplam.

Spinraza (Nusinersen).

Spinraza је први одобрени лек, од стране FDA, за спиналну мишићну атрофију. Док се у Сједињеним Америчким Државама користи од децембра 2016. године, у Европи терапија за спиналну мишићну атрофију постоји од јуна 2017. године. У нашој земљи нашао се на листи РФЗО (Републички фонд за здравствено осигурање) у јулу 2018. године. Spinraza је показала изузетну ефикасност у заустављању даље прогресије болести и губитка основних животних функција, а код великог броја оболелих дошло је и до општег побољшања буђењем нових моторних функција. Деца која су започела терапију у првим месецима живота, са најтежом клиничком сликом и даље успевају самостално да се хране и дишу, што је без терапије немогуће. Лек представља антисенс олигонуклеотид SMN 2 гена, који појачава производњу SMN протеина и успорава на овај начин прогресију болести, што је детаљно објашњено у поглављу о етиопатогенези спиналне мишићне атрофије. Индикуван је за лечење 5q спиналне мишићне атрофије од доба новорођенчета, до седамнаесте године. Примењује се интратекално, у четири ударне дозе 0, 14, 28. и 63. дана. Неопходно је лечење на овај начин започети што пре након постављања дијагнозе, а након тога се једном у свака четири месеца примењује доза одржавања. Лек има кумулативан ефекат, односно временом се ефикасност све више примењује, али је наравно неопходна и примена стандарда неге.

Risidiplam (Evrysdi)

У марту 2021. године Европска Комисија одобрила је лек Risidiplam, као прву оралну терапију за спиналну мишићну атрофију која се може примењивати у кућним условима. Пре тога, лек је одобрен у августу 2020. године од стране FDA у САД-у. До сада најмање инвазиван вид

терапије, доказано је ефикасан код пацијената свих узраста, а индикован је код старијих од два месеца, са клиничком дијагнозом типова 1, 2 и 3 и постојањем једне до четири копије *SMN 2* гена. Као и у случају претходних лекова, основни циљ *Risidiplam* је повећање количине недостајућег *SMN* протеина. Он делује циљано на *SMN 2* ген који нормално служи само као помоћни, па не прави довољну количину и довољно функционалан протеин, да би у потпуности заменио функцију *SMN 1* гена. Терапија омогућава да *SMN 2* ген производи комплетнији протеин.

Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec).

У Америци је од стране FDA у мају 2019. године одобрена прва генска терапија за спиналну мишићну атрофију. У мају 2020. године лек је одобрен за употребу и у Европи. Као и *Spinraza*, лек се користи у лечењу спиналне мишићне атрофије повезане са мутацијом на 5. хромозому *SMN1* гена. Међутим, овај лек се користи код педијатријских пацијената, млађих од две године. У Европи лек је индикован код болесника са наследним мутацијама *SMN1* гена којима је дијагностикован тип 1 или имају највише три копије *SMN 2* гена. Примењује се у облику појединачне интравенске инфузије током 60 минута, по килограму телесне масе, у болничким условима, под надзором лекара. Пре администрације лека неопходно је проценити стање јетре, као и применити кортикостероидну терапију, како би се смањио ризик од нуспојава. Ради се о аденовирусном вектору, дизајнираном да допреми функционалну копију недостајућег *SMN 1* гена мотоневронима пацијената са спиналном мишићном атрофијом. И *Zolgensma* овај начин доводи до повећане синтезе протеина у оним мотоневронима који су још увек функционални, па на тај начин спречава даље одумирање мотоневрона. Потенцијал генске терапије јесте брзи почетак дејства у року од неколико дана и обнављање потребног нивоа протеина, што је посебно значајно у случају новорођенчади са типом 1 спиналне мишићне атрофије. На Универзитетској Дечјој Клиници се спроводи терапијска припрема за терапију и даље праћење развоја код 6 (шест) пацијената који су у последње две године (2020-2021.) у иностранству лечени овим видом терапије. Развијен је мултидисциплинарни тим стручњака различитих субспецијалности (педијатар/неуролог, педијатар/пулмолог, педијатар/гастроентеролог, дечји физијатар, дечји ортопед, психолог) који прате све аспекте даљег развоја ових пацијената.

Закључак

Захваљујући изузетним сазнањима о етиологији и патогенези спиналне мишићне атрофије, данас је отворен пут за правовремену дијагностику и лечење ове болести. У претходне четири године, одобрена су прва три облика фармаколошке терапије, што је значајан помак за обољење, које је први пут уочено још у 19. веку. Међутим, ниједан вид тренутно доступне терапије, не може у потпуности излечити већ постојеће клиничке манифестације болести. *Spinraza*, *Zolgensma* и *Risidiplam* делују повећањем нивоа *SMN* протеина, на различите начине, чиме долази до побољшања преосталих моторних функција и одлагања или заустављања напредовања болести. Самим тим, циљ је терапију започети што пре. Односно, најбоља терапија била би она која је обезбеђена пре појаве првих симптома. Како би болест била детектована у овом стадијуму, неопходно је фокусирати се на увођење неонаталног скрининга. Данас постоји Европска алијанса за неонатални скрининг на СМА, чији је основни задатак да до 2025. године у неонаталне скрининг програме у Европи укључи и тест на спиналну мишићну атрофију. У нашој земљи је од априла 2022. отпочело са имплементацијом пилот пројекта неонаталног скрининга за СМА, са жељом да се уведе као рутински скрининг метода на територији целе Србије. На овај начин, терапија би деци била доступна пре одумирања мотоневрона и испољавања клиничке слике, чиме би им се пружила шанса за нормалан живот без инвалидитета.

Иако је у претходним годинама направљен значајан помак на пољу дијагностике и терапије спиналне мишићне атрофије, она и даље представља водећег „генетског убицу“ новорођенчади у свету. Свакако, посматрајући досадашње успехе и открића, постоји нада да ће спинална мишићна атрофија у будућности бити излечива болест, а свакако болест са бољом прогнозом, вишим квалитетом живота и дужим животним веком.

У Београду, 17.10.2022.

Проф. др Димитрије М. Николић

PRIMENA PROTOČNE CITOFUORIMETRIJE U DIJAGNOSTICI PRIMARNIH IMUNODEFICIJENCIJA

Miloš Kostić¹, Tanja Džopalić-Jovanović¹, Goran Marjanović¹, Nikola Živković², Ana Cvetanović³

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za mikrobiologiju sa imunologijom

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za patologiju

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za onkologiju

E-mail: milos.kostic@medfak.ni.ac.rs

Genetičko ispitivanje predstavlja zlatni standard u dijagnostici primarnih imunodeficientnih stanja, međutim ova vrsta analiza iziskuje dosta vremena i materijalnih sredstava. Protočna citofluorimetrija je dostupnija metoda koja može znatno brže i sa visokim stepenom pouzdanosti pomoći u dijagnostici ove heterogene grupe bolesti. Primena protočne citofluorimetrije se zasniva na sposobnosti ove metode da kvantifikuje pojedine ćelijske subpopulacije detekcijom njihovih identifikacionih markera, odredi prisustvo i stepen ispoljenosti pojedinih membranskih i unutarćelijskih molekula, a moguće je i sprovođenje funkcionalnog ispitivanja određenih ćelija imunskog sistema. Danas, protočna citofluorimetrija ima poseban značaj u dijagnostici osnovnih i ujedno najčešćih entiteta koji se ubrajaju u primarna imunodeficientna stanja, uključujući: tešku kombinovanu imunodeficientiju (SCID), hipogamaglobulinemiju varijabilnog početka i toka (CVID), Brutonovu X vezanu agamaglobulinemiju, hiper IgM sindrom, *Wiskott-Aldrich* i IPEX sindrom, CTLA 4 haploinsuficientiju, LRBA deficientiju i druge. Kako se naše poznavanje patogenetskih mehanizama nastanka primarnih imunodeficientnih stanja uvećeva, tako se i identifikuju novi molekuli koji se mogu detektovati protočnom citometrijom, što je od značaja kako za dijagnostiku tako i za praćenje osoba sa neadekvatnom funkcijom imunskog sistema.

Ključne reči: protočna citofluorimetrija, SCID, CVID, Brutonova agamaglobulinemija, hronična granulomatozna bolest

ULOGA UROĐENIH LIMFOIDNIH ČELIJA U NASTANKU IMUNSKI POSREDOVANIH BOLESTI

Tanja Džopalić¹, Miloš Kostić¹, Goran Marjanović^{1,2}, Branislav Jovanović³, Biljana Božić Nedeljković⁴

¹Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Niš

²Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za hematologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Niš

³Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za kardiohirurgiju i transplantacionu medicinu, Niš

⁴Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet, Institut za fiziologiju i biohemiju "Ivan Đaja", Beograd

E-mail: tanja.dzopalic@medfak.ni.ac.rs

Urođene limfoidne ćelije (engl. Innate lymphoid cells, ILC) predstavljaju grupu urođenih imunskih ćelija koje odražavaju karakteristike subklasa pomoćničkih CD4⁺T ćelija. Na osnovu transkripcionog faktora i citokinskog profila, porodica ILC je podeljena na podgrupe—ILC1, ILC2 i ILC3. Nedavno je opisana i nova subpopulacija sa imunosupresivnim karakteristikama, označena kao regulatorne ILC. Potvrđene su različite uloge ovih ćelija, uključujući one tokom odgovora na signale poreklom od mikroorganizama, u procesu zapaljenja i reparacije tkiva. Funkcija ILC je posredovana citokinima i direktnim kontaktom sa ciljnom ćelijom. Ove ćelije igraju bitnu ulogu u imunitetu i homeostazi, a takođe je pokazana i aktivnost u oboljenjima kao što su alergijska astma, dermatitis, inflamatorna bolest creva, tumori, što ih čini zanimljivom terapijskom metom. Prikazaćemo aktuelna saznanja o ulozi ILC u patogenezi određenih imunski posredovanih bolesti.

Ključne reči: urođene limfoidne ćelije, citokini, zapaljenje

KARAKTERISTIKE IMUNODEFICIJENCIJA KOD DECE I KAKO IH DOKAZATI

Prof. dr Hristina Stamenković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu

² Klinika za dečje interne bolesti, UKC Niš

E-mail: stamenkovic1@yahoo.com

Bolesti nastale usled defekta imunog sistema nazivamo bolesti imunodeficijencije. Neke od ovih bolesti nose u sebi genetske greške vezane za jednu ili više komponenti imunog sistema i nazivamo ih kongenitalne ili primarne imunodeficijencije.

Drugi defekti imunog sistema mogu biti posledica infekcija, nutritivnih abnormalnosti ili tretmana koji uzrokuju smanjenu ili neadekvatnu funkciju različitih komponenti imunog sistema i njih nazivamo stečenim ili sekundarnim imunodeficijencijama.

Ponavljajuća ili trajna infekcija je glavna manifestacija imunodeficijencije. Iako većina dece sa ponovljenim infekcijama ima normalan imunitet, važno je prepoznati dete sa osnovnom imunodeficijencijom kako bi se istražilo i lečilo na odgovarajući način. Rano dijagnostikovanje i lečenje imunodeficijencije poboljšaće kvalitet života.

Sekundarna imunodeficijencija se obično javlja kod dojeteta, dok je većina primarnih imunodeficijencija nasledjena i prisutna tokom prvih nekoliko godina života. Različiti su uzroci sekundarnih imunodeficijencija: neishranjenost, HIV infekcija, maligne bolesti, imunosupresivna terapija, stanja sa gubitkom proteina tokom enteropatija. Sekundarna imunodeficijencija se takođe javlja kod pacijenata sa asplenijom, bolestima srpastih celija, dijabetes melitusom, teškim oboljenjem jetre i bubrežnom insuficijencijom.

Deca sa istorijom ponavljajućih, teških ili neobičnih infekcija predstavljaju dijagnostički izazov. Važno je održavati visok indeks sumnje za dijagnozu imunodeficijencije, jer rana dijagnoza i lečenje mogu poboljšati ishod. Diferencijacija infekcija izazvanih uobičajenim faktorima rizika ili imunološke disfunkcije treba da se zasniva na detaljnoj anamnezi, fizičkom pregledu i odgovarajućim laboratorijskim analizama.

Anamneza dece sa imunodeficijencijom

Pristup detetu sa ponovljenim infekcijama treba započeti uzimanjem detaljne anamneze i pregledom. Važni su podaci o učestalosti, trajanju, težini, i komplikacijama infekcije i odgovor na antimikrobni tretman. Važna je vrsta izolovanog uzročnika. Infekcije daju naznaku koja je komponenta imunološkog sistema pogođena.

Infekcije gram-negativnim organizmima, virusima, protozoama ili mikobakterijama češće se javljaju kod pacijenata sa imunodeficijencijom posredovanom celijama. Mikobakterijum avium-intracelulare i Pneumocystis carini predstavljaju oportunističke infekcije kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem T celija.

Pacijenti sa humoralnom imunodeficijencijom su skloni infekcijama gram-pozitivnim inkapsuliranim organizmima kao što su Streptococcus pneumoniae ili Haemophilus influenzae, i vrstama mikoplazme.

Fagocitni defekti kao što je hronična granulomatozna bolest (CGD) predisponirani su na stafilokokne i gram-negativne infekcije, posebno Klebsiella i Seratia. Ponavljene infekcije Naiseriom su najčešće kod defekata na membranama komplementarnog sistema (C5-C9), dok su autoimunske bolesti sa povećanom osetljivošću na infekciju prisutne kod pacijenata sa nedostacima ranih komponenti komplementa (C1, C4 i C2).

Pogođeni sistem organa može pružiti dragocene naznake o prirodi osnovnog imunološkog defekta. Anomalije B-ćelija najčešće dovode do ponovljenih sinopulmonalnih infekcija. Hronični gastrointestinalni simptomi izazvani *Gardia lamblia* verovatno su povezani sa oštećenim imunitetom sluzokože i nedostatkom sekretornog IgA. To se obično dešava kod pacijenata sa zajedničkom promenljivom imunodeficijencijom (CVID) i nedostatkom IgA.

Porodična anamneza je veoma važna pri otkrivanju i dokazivanju imunodeficijencije. Prisustvo članova porodice sa sličnom bolešću, ponovljenim infekcijama, neobjašnjivom smrću, malignom ili autoimunom bolešću sugerise mogućnost genetske bolesti. Istorija krvnog srodstva je važna kada se razmatra autosomno recesivna bolest.

Klinički pregled deteta sa sumnjom na imunodeficijenciju

Klinički pregled deteta sa sumnjom na imunološku insuficijenciju treba da bude detaljan. Prisustvo ili odsustvo limfoidnog tkiva, odsustvo tonzila i limfnih čvorova ukazuje na postojanje -teške imunodeficijencije (agamaglobulinemijom-Brutonova bolest, ili teške imunodeficijencije (SCID)). Cervikalna adenopatija i uvećana jetra ili slezina je kod pacijenata sa nedostatkom T-ćelija, CVID-om, nedostatkom IgA ili sa HIV infekcijom. Generalizovani molluscum contagiosum, opsežne bradavice i kandidijaza ukazuju na disfunkciju T ćelija. Prisustvo teleangiectazija, zajedno sa ataksijom, sugerise Ataksia-teleangiectasia sindrom. Okulokutani albinizam karakterističan je za Chediak-Higashi sindrom. Pored toga, hronični dermatitis praćen folikulitisom i ponovljenom sinopulmonalnom bolešću može ukazivati na prisustvo Hiper-IgE sindrom.

Laboratorijski parametri kao dokaz imunodeficijencije

Kod sumnje na imunodeficijenciju rade se inicijalno početni skrining testovi. Abnormalnosti početnih testova su vodič za naknadno ispitivanje. Početni skrining test je kompletna krvna slika, sa leukocitarnom formulom. Limfopenija sa ponovljenom ili trajnom infekcijom ukazuje na SCID i zahteva dalja istraživanja. Normalan broj limfocita ne sprečava dijagnozu SCID.

Razmaz periferne krvi je važan. Prisustvo gigantskih citoplazmatskih granula u leukocitima u perifernom razmazu može sugerisati Chediak-Higashi sindromom. Trombocitopenija i mala veličina trombocita karakteristični su za WAS.

Dopunska ispitivanja dece sa sumnjom na imunodeficijenciju

Dopunska ispitivanja podrazumevaju rendgen grudnog koša kod deteta sa čestim respiratornim simptomima ili infekcijama. Veličinu timusa (smanjenje ili povećanje) sa ponovljenim infekcijama, ukazuje na imunodeficijenciju (odsustvo sugerise dijagnozu De George-ovog sindroma). Sinopulmonalna bolest je dominantna karakteristika cistične fibroze i bolesti nepokretnih cilija, a dokazuju se, „znojnim testom“, i biopsijom cilijarnog dela nosa.

Dopuna-laboratorijska ispitivanja. Na primer, novorođenčad mlađa od 6 meseci sa hipokalcemijom, hipoplazijom mandibule i urođenim srčanim abnormalnostima, posebno trunkus arteriosus, sugerise dijagnozu De George sindrom (aplazija timusa). Prisustvo ekcema i petehija kod dečaka može ukazivati na dijagnozu Wiskott-Aldrich sindrom (WAS).

Specifična imunološka procena. Laboratorijski pristup imunodeficijenciji podeljen je na ispitivanje defekata: humoralni imunitet, ćelijski imunitet, sistem komplementa i fagocitni sistem.

Nivo serumskog imunoglobulina (IgM, IgA, IgG i IgE) je skrining test. Nizak nivo imunoglobulina je hipogamaglobulinemija. Selektivni nedostatak IgA (približno 1 do 500 pojedinaca u opštoj populaciji). Većina te dece je klinički dobro. Nizak nivo IgG mogao bi se javiti kod novorođenčadi starosti između 6 i 8 meseci i zove se Privremena hipogamaglobulinemija u detinjstvu (THI). Imaju ponavljajući otitis media,

pneumonije, povremeno i septički artritis ili osteomijelitis. Većina ovih pacijenata će na kraju razviti normalan nivo imunoglobulina i normalan imunitet..

Specifična antitela na vakcine (tetanus, Hemophilus influenzae B i pneumokok) treba uzimati kad god je to moguće, četiri nedelje nakon vakcinacije. Ovo se smatra kvalitativnom procenom imunoglobulina i pomaže u dijagnozi disgamaglobulinemije, stanja u kojem pacijenti ne mogu da proizvedu specifičan odgovor antitela na antigene, predisponirajući ih na ponovljene infekcije.

Merenje površinskih markera T ćelija protočnom citometrijom. CD3 marker služi kao identifikacija T ćelija uopšte, CD4 marker služi kao identifikacija T pomoćnih ćelija, i CD8 marker identifikacije citotoksične T ćelije. Ćelijska imunološka funkcija se takođe može proceniti odloženim kožnim testovima za preosetljivost na mikrobiološki antigen na kojem je pacijent bio izložen, kao što je Candida albicans, i testovima proliferacijelinfocita na mitogene, antigene i alogene ćelije.

Procena fagocitne funkcije može se izvršiti mikroskopijom kroz nabiranje i karakterizaciju neutrofila i monocita. Procena pacijenata za CGD vrši se testom nitroblu tetrazolijum testom (NBT) ili protočnom citometrijom za procenu oksidativnog praska

Od ključnog značaja je da terapija otpočne pre nego što nastane nepovratno oštećenje tkiva ili organa. Osoba može da pati od učestalih infekcija a da ne boluje od ID, neke ID mogu dugo bez infekcija. Broj i karakter infekcija nisu apsolutni kriterijum za ispitivanje u pravcu ID.

MALIGNITETI U UROĐENIM GREŠKAMA IMUNITETA

Marjanović Goran^{1,2}, Džoplać-Jovanović Tanja¹, Kostić Miloš¹, Lazarević Milan^{1,3}

¹Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet-predmet Osnovi imunologije

²Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za hematologiju, Alergologiju i kliničku imunologiju

³Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za Kardiohirurgiju

E-mail: goran.marjanovic@medfak.ni.ac.rs

Napredak dijagnostike, terapije i naročito potpornih mera, dovodi do produženja životnog veka obolelih sa urođenim greškama imunosti. Produžena ekspozicija onkogenim virusima, kontinuirana antigena i citokinska stimulacija uz nedostatak ili oslabljen imunološki nadzor imaju za posledicu učestaliju pojavu malignih bolesti u ovoj populaciji. Zbog toga maligniteti predstavljaju drugi najčešći uzrok smrti u ovoj populaciji, posle infekcije.

Uočene je i udruženosti tipova maligniteta sa vrstom greške imunosti. Tako se u poremećajima reparacije DNK (Ataksija-teeangiektazija-AT i Njemegen Breakage sidrom-NBS), uočavaju agresivni nehodgkinski limfomi (NHL), hodgkinov limfom (HL) i T leukemije. Pored limfoma u NBS su drugi po učestalosti maligniteti CNSa. Poremećaji imune disregulacije (X-vezano limfoproliferativno oboljenje tip-XLP1 i Autoimuni limfoproliferativni sindrom), imaju snažnu sklonost ka limfoproliferacijama udruženim sa EBV virusom. Tregopatije, deficiti kontrolnih tačaka i preterana aktivnosti PIK3 razvijaju agresivne NHL, naročito difuzni-kрупноćelijski B limfom i HL, ali se uočavaju i indolentni podtipovi, pretežno MALT i Marginalno-zonalni B limfomi. Takva distribucija limfomskih entiteta se nastavlja u uobičajenoj varijabilnoj imunodeficijenciji (CVID). Međutim, vodeći uzrok smrti u CVID populaciji su maligniteti želuca.

Ishod lečenja maligniteta i preživljavanje bolesnika sa urođenim greškama imunosti je znatno lošije, zbog sklonosti ka infekcijama i slabom tolerisanju neželjenih efekata hemoterapije. Takođe, maligniteti se češće dijagnostikuju u odmakloj fazi, što pogoršava prognozu. Limfome nastale u okviru urođenih grešaka imunитета sa blažom kliničkom slikom, treba lečiti imunohemoterapijom uz primenu monoklonskih antitela (Rituksimab, Bretuximab vedotin) kad god je to moguće. Alogena TMČH je zlatni standard za lečenje teških deficita imuniteta čak i bez udruženog maligniteta. U blažim deficitima imuniteta i manje agresivnim limfomima, transplantaciju odložiti za Relaps/Refraktarne forme bolesti. Nema podataka o efikasnosti inhibitora kontrolnih tačaka, bispecifičnih antitela i CAR-T ćelija. Rezultati budućih studija će pokazati potencijalnu korist od CAR-NK ćelija.

Ključne reči: Urođene greške imuniteta, Nehodgkinski limfomi, Hodgkinov limfom, ciljana terapija, alogena transplantacija

Retke bolesti mitohondrija

Jevtović Stoimenov Tatjana¹

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

E-mail: tatjana.jevtovic.stoimenov@medfak.ni.ac.rs

Mitohondrijske bolesti su hronični, genetski, često nasledni poremećaji koji se javljaju kada mitohondrije ne mogu da proizvedu dovoljno energije za pravilno funkcionisanje tela. Procenjuje se da je prevalencija mitohondrijske bolesti oko 1 na 5000 u svim uzrastima. Mitohondrijske bolesti mogu biti prisutne pri rođenju, ali se mogu javiti i u bilo kom uzrastu. One mogu uticati na skoro svaki deo tela, uključujući ćelije mozga, nerve, mišiće, bubrege, srce, jetru, oči, uši ili pankreas. Klinička prezentacija je složena i može uključiti sve organske sisteme. Karakteristično obeležje mitohondrijskih bolesti je varijabilnost procesa bolesti unutar iste porodice ili pojedinaca uprkos sličnim mutacijama što može zakomplikovati dijagnostikovanje. Mutacije u genima kodiranim mtDNK ili nuklearnom DNK mogu dovesti do mitohondrijske disfunkcije. Većina mitohondrijskih bolesti je sekundarna zbog defekata nuklearnih gena i pokazuje autozomno recenzivno nasleđivanje. Prilikom procene pacijenta sa sumnjom na mitohondrijsku bolest, važno je ispitati kiselinско-bazni sistem tela, funkciju bubrega i jetre, kao i parametre ishrane. Dijagnostičke studije uključuju biohemijsko testiranje (metabolički panel i kreatin kinaze, nivoi laktata i piruvata, profil aminokiselina u plazmi, karnitin), spektroskopiju magnetne rezonance i sekvenciranje celog egzoma. Lečenje mitohondrijskih poremećaja uključuje multidisciplinarni pristup uz korišćenje kombinacije vitamina i kofaktora, optimizaciju zdravstvenog statusa uključujući ishranu i vežbanje i odgovarajuće lečenje bolesti i drugih fizioloških stresova.

Ključne reči: bolest mitohondrija, mtDNK, metabolički panel

Mitochondrial disorders

Jevtović Stoimenov Tatjana¹

¹Medical faculty University of Niš

E-mail: tatjana.jevtovic.stoimenov@medfak.ni.ac.rs

Mitochondrial diseases are chronic (long-term), genetic, often inherited disorders that occur when mitochondria fail to produce enough energy for the body to function properly. The prevalence of mitochondrial disease is estimated to be about 1 in 5000 across all ages. Mitochondrial diseases can be present at birth, but can also occur at any age. Mitochondrial diseases can affect almost any part of the body, including the cells of the brain, nerves, muscles, kidneys, heart, liver, eyes, ears or pancreas. The clinical presentation tends to be complex and may involve all organ systems. A hallmark of the mitochondrial diseases is the variability of the disease process within the same family or individuals despite similar mutations which may complicate the diagnosis. Mutations in genes encoded by either mtDNA or nuclearDNA may lead to mitochondrial dysfunction. Most mitochondrial disease is secondary to nuclear gene defects and exhibit autosomal recessive inheritance. When evaluating a patient with suspected mitochondrial disease, it is important to investigate the body's acid-base system, kidney and liver function as well as nutrition parameters. Diagnostic studies include biochemical testing (metabolic panel and creatine kinase, lactate and pyruvate levels, plasma amino acid profile, carnitine), magnetic resonance spectroscopy and whole exome sequencing. Management of mitochondrial disorders includes a multidisciplinary approach while utilising a combination of vitamins and cofactors, optimizing health status including nutrition and exercise and treating illnesses and other physiologic stresses appropriately.

Key words: mitochondrial disorders, mtDNA, metabolic panel

RANA DIJAGNOSTIKA CISTIČNE FIBROZE

Prof. dr Gordana Vilotijević Dautović^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

²Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

E-mail: gordana.vilotijevic-dautovic@mf.uns.ac.rs

Rana dijagnostika cistične fibrose omogućava sprovođenje preventivnih i terapijskih mera pre početka ispoljavanja bolesti. Započinjanje primene pankreasne lipaze, ADEK vitamina, respiratorne fizioterapije, eradikacija prvih izolacija bakterija iz respiratornog trakta, posebno *P. Aeruginosa*, značajno poboljšava ishod lečenja kod obolelih i poboljšava njihov kvalitet života. Danas je prosečan vek obolelih oko 40 godina. Bolji ishod je uslovljen kako novim terapijskim mogućnostima, tako i ranom dijagnostikom. Neonatalni skrining na cističnu fibrozu je uveden sporadično pre 30 godina, a poslednjih 10 godina se sprovodi u brojnim zemljama Evropske Unije, Sjedinjenim Američkim Državama, Rusiji, pojedinim zemljama Južne Amerike. U Srbiji se neonatalni skrining na cističnu fibrozu sprovodi od 2021. godine, a u Vojvodini od 2009. godine do danas, kao regionalni program. U zemljama u našem okruženju se ne sprovodi neonatalni skrining na cističnu fibrozu. Smatra se da će oboleli kod kojih je dijagnoza postavljena neonatalnim skriningom kod kojih su sprovedjene preventivne terapijske intervencije doživeti 5 i 6. deceniju. Ustanovljeno je da je korist ranog postavljanja dijagnoze višestruka: pored boljeg preživljavanja, koje je najznačajnije, prednost skrininga je višestruka: prevencija malnutricije, bolja uhranjenost, rast I razvoj, sporija progresija plućne bolesti, bolja plućna funkcija, smanjen broj hospitalizacija, manji troškovi lečenja. Otkrivanje obolelih sibliha, kod kojih do tada nije postavljena dijagnoza CF, trend opadanja incidencije bolesti. Genetskim savetovanjem roditeljima je pružena mogućnost daljeg planiranja porodice. Neonatalni skrining na cističnu fibrozu u Vojvodini se sprovodi od avgusta 2009. godine do danas, prvo kao pilot program, a od 2013. godine skriningom su obuhvaćena sva novorođenčad u Vojvodini uz saglasnost majki/roditelja. Kod svih obolelih bolest je genetski potvrđena. Dece se redovno kontrolišu i leče na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine od strane multidisciplinarnog tima, na čelu sa dečjim pulmolozima. Ranim postavljanjem dijagnoze je značajno poboljšan kvalitet života obolelih, njihovih porodica, bolja je uhranjenost, bolja je plućna funkcija, životni vek je duži. Nova terapija malim molekulima, modifikatorima CFTR, uz rano postavljanje dijagnoze, značajno će promeniti tok bolesti.

Literatura:

1. Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1:472, 1979.
2. CFF Patient Registry Annual Data, 2013. www.ecfs.com
3. Mak D, Sykes J, Stephenson A. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016; 15:302–308.
4. Hale JE, Parad RB. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. *New Engl Journal of Medicine*, 2008;
5. VilotijevicDautovic G, Vlaski J, Konstantinidis G, Cegar S. Newborn screening for cystic fibrosis in autonomous province of Vojvodina, Serbia - pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;10:sup1.

OSNOVNE MERE ODRŽAVANJA ŽIVOTA U DEČIJEM UZRASTU

Vesna Marjanović^{1,2}, Ivana Budić^{1,2}, Marija Stević^{3,4}, Dušica Simić^{3,4}

¹Medicinski fakultet Niš

²Klinika za anesteziju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju UKC Niš

³Medicinski fakultet Beograd

⁴Univerzitetska dečija klinika Tiršova, Beograd

E-mail: drvesnamarjanovic@gmail.com

Osnovno održavanje života uz pružanje visoko kvalitetnih mera reanimacije nakon srčanog zastoja, obezbeđuje bolje preživljavanje kod dece. Bolji ishod nakon pruženih osnovnih mera kardiopulmonalne reanimacije (KPR) se očekuje u bolničkim uslovima, posebno u bolnicama većeg kapaciteta sa obezbeđenim prostorima za edukaciju osoblja i u bolnicama sa trauma-centrima. Takođe, rano prepoznavanje znakova srčanog zastoja kod dece (odsustvo reakcije, spontane ventilacije i pulsa na velikim krvnim sudovima) kao i brza primena osnovnih mera KPR od strane spasioca-laika ili zdravstvenog radnika je od ključnog značaja za ostvarivanje uspešnog ishoda ovih pacijenata. Osnovne mere KPR podrazumevaju sprovođenje adekvatne dubine kompresije grudnog koša (jedna trećina anteroposteriorne dimenzije) primenom jedne ili dve ruke uz obezbeđivanje adekvatne ventilacije kod odojčadi i dece mlađe od 18 godina. Ukoliko reanimator nije u mogućnosti da obezbedi adekvatnu ventilaciju, može se sprovesti samo kompresija grudnog koša. Za sada nema sigurnih dokaza da ovaj način reanimacije vodi ka slabijem preživljavanju dece nakon KPR. Takođe, sa primenom automatskog eksternog defibrilatora evidentirano je poboljšanje u preživljavanju dece unutar 30 dana od nastanka srčanog zastoja kao i njihovo brže otpuštanje iz bolnice. Može se zaključiti da rano prepoznavanje i pružanje kvalitetnih reanimacionih postupaka obezbeđuje bolje preživljavanje dece sa srčanim zastojem. U cilju ostvarivanja kvalitetnih reanimacionih postupaka neophodno je kontinuirano sprovoditi obuku spasioca-laika ili zdravstvenog radnika za pružanje osnovnih mera KPR i uvežbavati timski rad unutar bolničke sredine kroz sprovođenje kurseva reanimacije i širenje znanja korišćenjem digitalnih medija i drugih novih modaliteta nastave.

PROŠIRENE MERE ODRŽAVANJA ŽIVOTA U DEČIJEM UZRASTU

Ivana Budić^{1,2}, Vesna Marjanović^{1,2}, Ivona Đorđević^{2,3}, Marija Stević^{4,5}, Dušica Simić^{4,5}

¹Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar, Niš

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

³Klinika za dečiju hirurgiju, Univerzitetski klinički centar, Niš

⁴Univerzitetska dečija klinika Tiršova, Beograd

⁵Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

E-mail: ivana.budic@medfak.ni.ac.rs

Evropski savet za reanimaciju (European Resuscitation Council, ERC) je objavio najnovije vodiče za kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) 2021. godine u časopisu "Resuscitation". Ovi vodiči se izdaju periodično, obično u intervalu od 5 godina, a zasnovani su na internacionalnom naučnom koncenzusu i podacima iz najnovije stručne literature. Osnovni cilj je da se poboljša kvalitet, a time i uspešnost kardiopulmonalne reanimacije, paralelno uz potrebu stalnog usavršavanja i obnavljanja znanja i veština od strane medicinskih radnika. Osnovne promene u vodičima se najvećim delom odnose se na prepoznavanje srčanog zastoja, odnos broja kompresija i ventilacija, kvalitet kompresija, primenu defibrilatora, održavanje disajnog puta i primenu kiseonika. Proširene mere reanimacije podrazumevaju upotrebu opreme i lekova radi uspostavljanja ventilacije i cirkulacije i nadovezuju se na osnovne mere reanimacije. Algoritam kao i kod osnovnih mera reanimacije obuhvata ABC pristup. Disajni put se osigurava plasiranjem endotrahealnog tubusa i kod dece svih uzrasta nakon mesec dana života mogu se koristiti tubusi sa kafom. Ventilacija se sprovodi 100% kiseonikom, Ambu balonom ili mehaničkim ventilatorom. Hiperventilacija može biti štetna zbog povećanja intraintratorakalnog pritiska, smanjenja cerebralne i koronarne perfuzije. Prema preporukama iz 2021. godine ventilacija treba da bude približna donjoj granici normalne frekvence za uzrast: odojčad 25 udaha u minuti, deca 1-8 godina 20 udaha u minuti, deca 8-12 godina 15 udaha u minuti, deca > 12 godina 10-12 udaha u minuti. Kapnografiju treba koristiti kod sve intubirane dece i odojčadi za rano otkrivanje nepravilnog plasiranja ili pomeranja endotrahealnih tubusa. Nakon intubacije masaža srca se nastavlja nezavisno od ventilacije, frekvencom 100 u minuti. Nakon postavljanja elektroda i identifikacije ritma, dalji tok reanimacije može ići u 2 smera. Ukoliko je u pitanju asistolija ili električna aktivnost bez pulsa, što je najčešći oblik srčanog zastoja kod dece, nastavlja se masaža srca uz ventilaciju i davanje adrenalina na 3-5 minuta. Ukoliko je u pitanju ventrikularna fibrilacija sprovodi se defibrilacija, automatskim eksternim defibrilatorom (AED) ili manuelnim defibrilatorom. Najčešće se koriste manuelni defibrilatori, a pojedinačna doza iznosi 4 J/kg. Od lekova koriste se adrenalin i amjodaron, nakon aplikacije trećeg šoka, ukoliko ne dolazi do uspostavljanja ritma. Ukoliko nije moguće plasirati intravensku liniju na početku reanimacije tokom jednog minuta ili nakon 2 neuspela pokušaja, koristi se intraosealni put kojim se na isti način mogu aplikovati svi lekovi i tečnosti i uzeti uzorci krvi za potrebne analize. Centralne venske linije su bolje rešenje za dugoročnu nadoknadu, ali nemaju prednost nad perifernim venskim linijama ili intraosealnim tokom reanimacije. Nadoknada tečnosti se vrši balansiranim izotoničnim kristaloidnim rastvorima ako su dostupni, fiziološki rastvor (0,9%) je prihvatljiva alternativa. Naglasak preporuka iz 2021. godine je na manjoj zapremini bolusa (10 ml/kg) sa pažljivom ponovnom procenom nakon svakog bolusa kako bi se omogućilo rano otkrivanje znakova i simptoma preopterećenja tečnošću. Glukoza se primenjuje isključivo u slučaju hipoglikemije. Tokom KPR neophodno je evaluirati i korigovati reverzibilne uzroke srčanog zastoja: 4H (hipoksija, hivolemija, hipotermija, hipo/hiperkalijemija) i 4T (tenzioni pneumotoraks, tamponada srca, toksini, tromboembolija).

Ključne reči: odojče, dete, reanimacija

Literatura:

1. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D, Bingham R, Brissaud O, Hoffmann F, Johannesdottir GB, Lauritsen T, Maconochie I. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation. 2021; 161:327-387.
2. Madar J, Roeher CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, Skåre C, Szczapa T, Te Pas A, Trevisanuto D, Urllesberger B, Wilkinson D, Wyllie JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. Resuscitation. 2021; 161:291-326.

SLUČAJ CTLA4 HAPLOINSUFICIJENCIJE: ETIČKE DILEME I PRAKTIČNI PROBLEMI ZA KLINIČARA

Sladana Andrejević¹

¹Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

E-mail:

CTLA4 haploinsuficijencija dovodi do sindroma imunološke disregulacije sa širokim spektrom kliničkih manifestacija. Bolest se nasleđuje autozomno dominantno i pripada grupi primarnih imunodeficijencija. Prikazujemo slučaj je muškarca starog 39 godina kod koga je u petoj godini života utvrđeno postojanje limfadenopatije i splenomegalije. U daljem toku bolesti javljaju se ponavljane epizode imunske trombocitopenije (ITP) i kasnije pridružene autoimunske hemolitičke anemije (AIHA). Imao je ponavljane upale krajnika, dijareju i jednu epizodu meningitisa. U to vreme se pretpostavljalo da pacijent boluje od limfoproliferativne bolesti izazvane Epstein-Barr virusom (EBV). Lečen je visokim dozama kortikosteroida i intravenskih imunoglobulina (IVIg) tokom ozbiljnih epizoda ITP i AIHA. Lečenje ciklosporinom A započeto je u 8-oj i nastavljeno do 34. godine života, kada je prekinuto zbog povećanja nivoa kreatinina u serumu. Od 27. godine počeo je da pati od teških ponavljanih respiratornih infekcija i hronične dijareje. Pregledom je utvrđeno da ima: generalizovanu limfadenopatiju, bubrežnu insuficijenciju, uvećanu slezinu, prisustvo epitelioidnog granuloma u limfnom čvoru, početne bronhiektazije, necelijačnu enteropatiju, trombocitopeniju, smanjenje ukupnog broja CD4+ T ćelija i CD4+CD45RA+ naivnih limfocita i nizak nivo IgG i IgM u serumu. Pacijent je tada dijagnostikovao kao uobičajena promenljiva imunodeficijencija (CVID) i započeta je redovna supstituciona terapija IVIg. Konačno, genetsko testiranje obavljeno 2017. godine otkrilo je postojanje mutacije CTLA4 gena (heterozigotni *frameshift* sa visokim prediktivnim skorom oštećenja). Shodno tome, započeto je lečenje sirolimusom. Lek je ukinut zbog pojave febrilne reakcije, koja se ponovila nakon ponovnog pokušaja uvođenja leka. Nakon toga je pokušano je lečenje mikofenolat mofetilom koje nije bilo efikasno. Preporučeni lek za lečenje ovog oboljenja, abatacept (fuzioni protein je koji se sastoji od Fc regiona imunoglobulina IgG1 spojenog sa ekstracelularnim domenom CTLA-4) nije dostupan u Srbiji. U toku su dodatna ispitivanja nakon kojih će se razmatrati rizik za transplantaciju koštane srži. Nažalost, pacijent nema srodnog davaoca. Na sreću, njegovo dvoje dece nije nasledilo ovu mutaciju.

GOŠEOVA BOLEST - AKTUELNI IZAZOVI U LEČENJU

Doc. dr Irena Čojbašić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

²Klinika za hematologiju, alergologiju i kliničku imunologiju Univerzitetski Klinički Centar Niš, Srbija

Email: icojbasic@gmail.com

Aktuelno za lečenje Gošeove bolesti (GB) postoji više terapijskih opcija, što čini donošenje odluke o terapiji kompleksnom i za stručne i za nestručne kliničare. U patogenezi svih manifestacija bolesti nalazi se nedostatak glukocerebrozidaze izazvan mutacijom gena, ali klinička ekspresija i odgovor svake od kliničkih manifestacija na različite terapije je teško predvideti. Enzimska supstitucionna terapija (ERT) je dostupna od 1991. godine i dobro je uspostavljena, sa poznatom efikasnošću i minimalnom toksičnošću. Oralnasubstrat redukciona terapija (SRT) je revitalizovana sa novoodobrenim agensom u ovoj klasi za koji postoje neke dileme u vezi sa efikasnošću i toksičnošću. Pre uvođenja ERT, simptomatsko lečenje uključivalo je splenektomiju i ortopedsku hirurgiju.

ERT je dovela do revolucije u lečenje GB i značajno je poboljšala prognozu pacijenata sa GB1 i GB3. Algluceraza izvedena iz placente je bila prvi preparat iz grupe ERT koji je korišćen za lečenje GB1 i GB3 počevši od 1991. godine. Infuzioni enzim je sekvencijalno deglikoziliran da bi se izložile specifične glikoforme u pokušaju da ERT bolje cilja na pogođene makrofage. Algluceraza je sredinom 1990-ih godina zamenjena humanom rekombinantnom imiglucerazom koja je bila jedina dostupna ERT skoro 15 godina, i dalje je najčešće korišćena ERT u klinikama širom sveta. Tokom 2010. i 2012. godine otpočela je primena dva „nova“ enzima: genetski aktivirane humanerekombinantne velagluceraze alfa i iz biljnih ćelija izvedene humanerekombinantne taligluceraze alfa. Primena taligluceraze alfa kod prethodno lečenih pacijenata sa alternativnim enzimom je sigurna i efikasna. Pacijenti koji su prebačeni na taliglucerazu alfa ostali su klinički stabilni u odnosu na ključne parametre GB. Nije otkriven neočekivani bezbednosni rizik u kliničkim ispitivanjima i tekućim tretmanima.

ERT je dovela do značajnog poboljšanja prirodnog toka GB. Naime, kada se primeni pre nepovratnih koštanih manifestacija, ona značajno poboljšava sistemske simptome GB sa korekcijom parametara bolesti, ali ne utiče na neurološke manifestacije. Posle 6 meseci od uvođenja ERT, očekuje se značajno poboljšanje 4 klasična ključna parametra bolesti: porast nivoa hemoglobina i broja trombocita, kao i smanjenje veličine hepatosplenomegalije i koštanih bolova. ERT je pokazala povoljan uticaj na rast dece, smanjenje umora, smanjenje zahvatanja pluća, smanjenje poliklonalne, ali ne i monoklonalne gamapatije. ERT nema uticaja na osteolitičke lezije, infarkte ili osteonekrozu kostiju, obično je bez uticaja na masivnu limfadenopatiju i nema uticaja na neuropatske karakteristike kod GB3 ili GB2. ERT povoljno utiče na tok trudnoća kod simptomatskih pacijentkinja, smanjuje krvarenje tokom trudnoće, porođaja i posle porođaja, ali dovodi i do boljeg ukupnog ishoda nakon ponovljenih pobačaja.

U toku primene ERT od akutnih neželjenih događaja mogu se javiti alergijske reakcije tipa anafilakse koje su retke $\leq 1,5\%$ i uključuju urtikariju, dijareju, hipotenziju i laringospazam, dok su antitela na lekove prijavljena kod 1%-53% pacijenata. Najčešći dugoročni neželjeni efekti su porast TT, razvoj metaboličkog sindroma i dijabetes melitusa.

SRT je alternativna strategija lečenja ERT. Potencijalna prednost SRT je: oralni način primene, nedostatak imunogenosti, sposobnost prodiranja u tkiva koja su otporna na ERT i teorijska opcija

kombinacije sa ERT. Bilo je predviđeno da će biti jeftinija terapija obzirom da je mali hemijski entitet u poređenju sa biološkim terapijskim proteinima.

Miglustat je prvi preparat iz grupe SRT koji je odobren 2002.godine za odrasle pacijente sa blagom do umerenom GB1, za koje je primena ERT „ne prikladna“ ili „nije terapijska opcija“. Miglustat poboljšava ključne osobine GB, uključujući porast koncentracije hemoglobina i broj trombocita, smanjenje hepatosplenomegalije i povećanje gustine kostiju, ali ne u meri koja je postignuta sa ERT-om. Nije utvrđeno da miglustat ima bilo kakvog uticaja na neurološke simptome u GB3, uprkos činjenici da prelazi krvno-moždanu barijeru. Bezbednosni profil je problematičniji, sa značajnim neželjenim efektima: abdominalna bol, dijareja, gubitak težine, tremor, periferna neuropatija i gubitak pamćenja, što je u skoro 50% slučajeva dovelo do prekida miglustata.

Novo razvijeni eliglustat tartarat, odobren je 2014.godine kao terapija prve linije za pacijente sa GB1. Uzimajući u obzir efikasnost i bezbednost eliglustat se preporučuje odraslim pacijentima sa GB1 koji su CYP2D6 ekstenzivni, srednji ili slabi metabolizatori koji ne žele ili ne mogu da primaju ERT. „Pogodan“ je za one pacijente koji preferiraju oralni lek, čak i ako je manje efikasan i sa više neželjenih efekata, bilo da su novodijagnostikovani ili prebačeni sa bilo kojeg preparata iz grupe ERT. Kandidati za eliglustat su oni koji „ne mogu“ da prime ERT, pacijenti koji razvijaju alergijske reakcije ili druge značajne neželjene reakcije na ERT, koji imaju prateće bolesti povezane sa lekom kao što je metabolički sindrom. Eliglustat se ne preporučuje pacijentima koji imaju bolesti srca, jetre ili bubrega, kod žena koje žele da zatrudne i pacijenata koji primaju bilo kakve lekove koji mogu dovesti do lek-lek interakcije. Potrebno je uraditi procenu srčane funkcije pre početka terapije eliglustatom, dok EKG treba da bude uključen u rutinsko praćenje pacijenata.

SRT je modalitet lečenja koji je inferioran u smislu efikasnosti i bezbednosti u odnosu na bilo koji ERT uprkos tome što je atraktivna oralna formulacija. SRT ima dodatnih problema u vezi sa usaglašenošću interakcije lek-lek i dodatni rizik od $\geq 10\%$ neželjenih događaja povezanih sa srcem. SRT utiče na stotine različitih glikolipida čija biološka važnost nije u potpunosti poznata. Preporuka je da eliglustat kao i miglustat treba smatrati drugom linijom terapije za pacijente koji ne žele ili ne mogu da prime ERT.

Evropska radna grupa za GB je 2018. godine postavila sledeće ciljeve lečenja ovih pacijenata: poboljšanje u vezi sa hematološkim, visceralnim i koštanim manifestacijama, unapređenje kvaliteta života i socijalnog učešća, sprečavanje dugoročnih komplikacija i pridruženih bolesti. Iako je praktična primena ovih ciljeva problematična, ona pruža nadu za značajno iskorenjivanje bilo kog morbiditeta povezanog sa GB. Potpuna normalizacija stanja je postavljena kao krajnji cilj lečenja i kao sredstvo za upoređivanje različitih terapija i različitih režima doziranja.

Uspeh ERT u tretmanu GB je prevazišao sva očekivanja, i rezultati lečenja GB su daleko bolji u poređenju sa drugim poremećajima skladištenja lizozoma. ERT nije samo zaustavila nakupljanje glukocerebrozidaze i verovatno čak toksičnijeg glukozil sfingozina, ali je zapravo preokrenula većinu ključnih karakteristika bolesti. Kada se ERT primenjuje pre razvoja preloma ili osteonekroze kostiju, teške plućne infiltracije ili ciroze jetre, većina pacijenata česteći normalan fenotip. Uvođenje eliglustata je dalo novu terapijsku opciju. Izbor prve terapijske linije nije opšte prihvaćen. Ne postoji registrovana terapija za neuropatski oblik GB, i nema dokaza za uticaj ERT i/ili SRT na rizik od razvoja komorbiditeta povezanih sa GB, i ako do njih dođe, da li bilo kakva promena u ERT/SRT ima neku relevantnost.

Reference:

1. Revel-Vilk, Szer J, Mehta A, et Zimran A. Howwe manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*. 2018;182(4):467-480.
2. Gary S, Ryan E, Steward AM, et Sidransky A. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev EndocrinolMetab*. 2018; 13(2): 107-118.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(2):441.
4. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *European Journal of Internal Medicine*. 2017; 37:25-32.
5. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histede T, VomDahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucherdisease. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2018; 68:203-208.

AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

Dragana Lazarević^{1,2}

¹Klinika za pedijatriju, Univerzitetski Klinički centar Niš

²Medicinski fakultet Niš, Univerzitet u Nišu

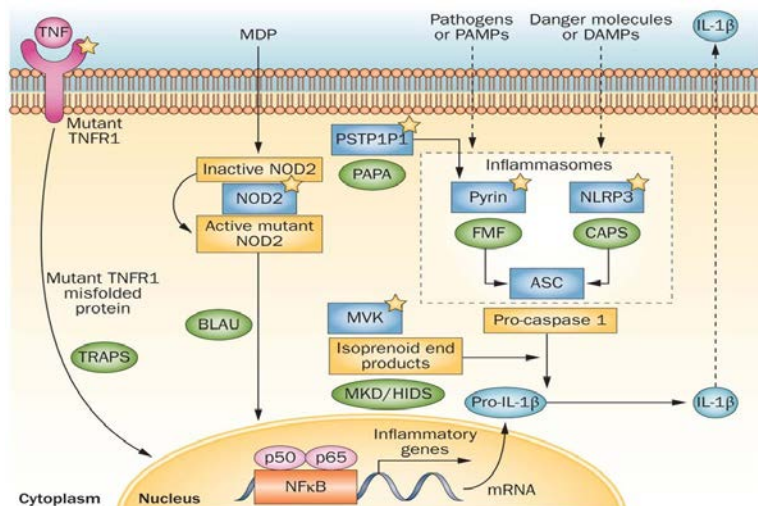
Kratak sadržaj

Autoinflamatorne bolesti se javljaju usled genetski uslovljene disregulacije urođenog imunskog sistema, što za posledicu ima neodgovarajuću aktivaciju inflamatornih mehanizama. Karakterisu ih spontane rekurentne epizode inflamacije u odsustvu specifičnog infektivnog patogena, a klinički se prezentuju epizodama povišene temperature i lokalizovanog i/ili generalizovanog zapaljenja. U osnovi nastanka autoinflamatornih bolesti jeste genetska osnova i uticaj mutacije određenih gena na urođen imunološki odgovor. Zahvaljujući sve većoj dostupnosti genetskog testiranja njihov broj je u porastu i više se ne smatraju retkim bolestima. Nova saznanja o patogenezi autoinflamatornih bolesti dovela su i do značajnih promena u klasifikaciji imunološki posredovanih bolesti i terapijskom pristupu, što utiče na smanjenje rizika nastanka sistemske amiloidoze kao posledice dugotrajne inflamacije.

Ključne reči: povišena temperatura, autoinflamatorne bolesti, inflamazom, IL-1

Uvod

Autoinflamatorne bolesti predstavljaju posebnu grupu bolesti koje nastaju prekomernom aktivacijom urođenog imunog sistema što dovodi do ponavljanih epizoda inflamacije, a manifestuju se epizodama povišene temperature u različitim vremenskim intervalima i lokalizovanog i/ili generalizovanog zapaljenja. Nastaju kao posledica disregulacije nespecifičnog (urođenog) imunološkog odgovora, usled poremećaja aktivacije fagocita, pre svega monocita i neutrofila što za rezultat ima oštećenje tkiva (1-8). Autoinflamatorne bolesti nastaju kao posledica genetskih poremećaja koji kodiraju regulatorne proteine iz grupe NLRP3 inflamazoma, multiproteinskog citoplazmatskog kompleksa koji aktivira kasapazu usled čega dolazi do hiperprodukcije proinflamatornih citokina poput IL-1 β koji dovodi do pojave autoinflamacije (9); Slika 1. IL-1 β ima snažno proinflamatorno dejstvo i izaziva sistemske manifestacije poput groznice, anoreksije i povišenih markera inflamacije. U osnovi autoinflamacijskih poremećaja je hiperaktivaacija urođenog imunskog sistema.



Slika 1. Patogeneza autoinflamatornih bolesti

Autoinflamatorne bolesti predstavljaju spektar genetskih i negenetskih zapaljenskih bolesti. Mogu biti urođeni kada nastaju usled mutacije jednog gena (monogenetski autoinflamacijski sindromi), ali i poligenetski imuni poremećaji koji liče na autoimune reumatske bolesti. Autoinflamatorne bolesti se ne smatraju više tako retkim, usled sve veće dostupnosti genetskog testiranja, te je njihov broj u porastu. Većina bolesnika ispoljava prve kliničke manifestacije bolesti u detinjstvu. Zbog genetske osnove bitno je ispitati prisustvo sličnih tegoba i u porodici. Prezentuju se periodičnom pojavom epizoda koje se ponavljaju nakon varijabilnog vremenskog intervala bez tegoba, tokom kojeg se bolesnici osećaju zdravo i normalno funkcionišu. Pomenute epizode se karakterišu pojavom povišene telesne temperature uz prisustvo različitih kliničkih manifestacija (malaksalosti, artritisa ili artralgijs, abdominalnog bola i kožnih promena u vidu ospe). U laboratorijskim analizama prate ih povišeni parametri inflamacije (C reaktivni protein, brzina sedimentacije eritrocita i leukocitoza). Ukoliko se na vreme ne postavi dijagnoza i započne adekvatna terapija u riziku su da razviju ssekundarnu amiloidozu kao posledicu dugotrajne inflamacije (10). Sindromi periodičnih febrilnosti predstavljaju diferencijalno dijagnostički problem i neretko je postavljanje prave dijagnoze odloženo. Svakako da u dečjoj populaciji najpre treba isključiti postojanje infekcija kao najčešćeg razloga nastanka febrilnosti, ali treba razmišljati i o postojanju malignih bolesti, alergija i stanja imunodeficiencije (11, 12).

Primarno su se u autoinflamatorne bolesti ubrajali samo retki nasledni periodični febrilni sindromi, dok se zadnjih godina koncept o autoinflamaciji proširio i prisutan je u sve većem broju poligenetskih/multifaktorijskih bolesti (13-17). Jedan od najčešćih periodičnih febrilnih sindroma u pedijatrijskom uzrastu jeste PFAPA (Periodic Fever Aphthous Pharyngitis Adenitis) sindrom. Uzrok nastanka ovog periodičnog febrilnog sindroma je potpuno nepoznat. Ne smatra se naslednom bolešću i nije pronađen genetski defekt koji dovodi do pojave kliničkih simptoma. Rekurentni febrilni napadi se javljaju u intervalima od 2-6 nedelja i traju oko 3-7 dana, obično kod dece uzrasta do 5. godine života. Febrilnost je praćena faringitisom, cervikalnim adenitisom i/ili oralnim aftama. Opisani su i drugi nespecifični simptomi, poput glavobolje, malaksalosti, abdominalnih bolova, mučnine i povraćanja. Inflamatorni parametri značajno rastu tokom napada i normalizuju se između napada. Van napada deca se osećaju dobro i normalno se razvijaju. Simptomi bolesti obično nestaju posle nekoliko godina. Ne postoji specifični dijagnostički test za postavljanje dijagnoze, već se dijagnoza ovog sindroma postavlja isključivo na osnovu anamneze, kliničkih parametara i isključivanjem drugih mogućih razloga. Jednokratno davanje kortikosteroida obično prekida epizodu. Kod učestalih epizoda, koji ne reaguju na terapiju predlaže se tonsilektomija (18).

Terapijski pristup u autoinflamatornim sindromima zavisi od toga o kom sindromu se radi, ali svakako da lečenje treba sprovesti u skladu sa aktuelnim preporukama (19-21).

Literatura

1. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032.
2. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Jul;19(7):41.
3. Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2016 Sep;52(9):865-71.
4. Broderick L, Hoffman HM. Pediatric recurrent fever and autoinflammation from the perspective of an allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):960-966.
5. Kastner D, Brydges S, Hull KM. Periodic fever syndromes. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. 2nd ed. Oxford: University Press; 2007:367-90.
6. Nigrovic PA. Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases: An overview. 2016 Up to date.
7. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror autoinflammaticus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
8. Berg S, Fasth A. Autoinflammatory disorders. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Verlag Berlin Heidelberg: Springer 2008: 215-35.
9. Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, Gattorno M. From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(10):573-85.
10. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5): 811-29.
11. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M; Eurofever Project. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *Eur J Pediatr* 2011;170(4):445-52.
12. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1189–211.
13. Rossi-Semerano L, Koné-Paut I. Is Still's disease an autoinflammatory syndrome? *Int J Inflam* 2012; 2012:480373.
14. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:469–478.
15. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016 Aug;17(8):914-21
16. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):942-947.
17. Sönmez HE, Özen S. A clinical update on inflammasomopathies. *Int Immunol*. 2017 Nov 1;29(9):393-400.

18.Førsvoll J, Øymar K. The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2018 Feb 22;18:3.

19.ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44.

20.Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Feb 17;18(1):17.

21.Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron KS et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):907-921.

AUTOIMUNOST I OBIČNA VARIJABILNA IMUNODEFICIJANCIJA

Mijanović Radovan¹, Andrejević Sladana¹, Marković Dušanka²

¹Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

²Centar za medicinsku i kliničku biohemiju-Odsek za imunološku dijagnostiku, Univerzitetski Klinički Centar Niš, Srbija

E-mail: rmijanovic@yahoo.com

Uvod: Obična varijabilna imunodeficijencija (OVI) je heterogeni sindrom koga karakterišu hipogamaglobulinemija, nedostatak produkcije antitela (At), česte bakterijske infekcije i različite imunske nenormalnosti. Koegzistencija imunodeficijencije i autoimunoisti je paradoksalna, jer produkcija At kao odgovor na patogen je teško oštećena kod ovih bolesnika, dok proizvodnja auto-At može u isto vreme da bude preterana.

Cilj: Prikaz patogenetskih mehanizama i kliničkih manifestacija kod bolesnika sa OVI i autoimunošću.

Rezultati: Autoimunske bolesti su prisutne i do 33% bolesnika sa OVI. Najčešća klinička forma autoimunosti prisutna kod ovih bolesnika su citopenije, koje godinama mogu prethoditi pojavi hipogamaglobulinemije i ovi bolesnici obično nemaju tipičnu kliničku sliku u vidu čestih infekcija. Osim njih kod ovih bolesnika se mogu javiti i druge organ-specifične autoimunske komplikacije sa zahvatanjem kože, gastrointestinalnih organa, vezivnog tkiva, pluća, kao i žlezda sa unutrašnjim lučenjem. Uobičajeni testovi za detekciju prisustva autoantitela najčešće su lažno negativna. U većini slučajeva terapija imunoglobulinima ne dovodi do poboljšanja stanja kod ovih bolesnika i najčešće je potrebno dodatno imunomodulatorno lečenje. Patogenetski mehanizmi obuhvataju određene genetske defekte, različite imunske nepravilnosti T i B limfocita, gubitak tolerancije, kao i pojavu autoreaktivnih T i B ćelijskih klonova.

Zaključak: Klinička prezentacija autoimunosti kod bolesnika sa OVI je česta i klinički varijabilna i zahteva detaljnu dijagnostiku i adekvatno lečenje.

Ključne reči: obična varijabilna imunodeficijencija, autoimunost, autoimunske bolesti, terapija

INFEKCIJE U TRUDNOĆI

Ass. dr sci. med. Slađana Mihajlović¹

¹KBC dr Dragiša Mišović - Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

E-mail: drsladjanamihajlovic@gmail.com

Trudnoća je sa imunološkog aspekta jedno posebno stanje drastičnih promena imenskog odgovora u odnosu na gestacijsku dob. (prvi, drugi, treći trimestar). Dugi niz godina trudnoća se smatrala stanjem imunske supresije koja se bazirala na činjenici da je tokom perioda graviditeta majka sposobna da toleriše embrion/fetus koji je sa genetske tačke gledišta alograft. Danas je mnogo više dokaza da promene u humoralnim i celularnom imunitetu u trudnoći uopšte ne remete komponente ovih sistema odbrane od infekcije. Mikroorganizmi imaju sposobnost vertikalne transmisije od majke prema plodu: transplacentarnim putem iz krvi majke u krv ploda ili ascendentim pirenjem iz donjeg genitalnog trakta kroz intaktne ili rupturane ovojke. Do infekcije može doći i tokom samog porođaja. Dodatni faktori rizika za intrapartanu infekciju su PROM (preveremena ruptura plodovih ovojaka), produženi porođaj, veliki broj pregleda i akušerske amaniupulacije (instrumentalno završavanje porođaja uz pomoć vakuma ili forcepsa). Kongenitalne infekcije nastaju u prvom trimestru (period embriogeneze) i najčešće se manifestuju malformacijama ploda, dok infekcije u kasnijim fazama trudnoće mogu dovesti da morfoloških i funkcionalnih promena pojedinih organa i organiskih sistema. Kongenitalne infekcije ploda se najčešće manifestuju u prva tri dana po rođenju i to: acidozom, povraćanjem nepnapredovanje, distenzijom abdomena, respiratornom insuficijencijom, razdražljivošću ili letargijom, hipotermijom i leukocitopenijom. Najznačajni virusne infekcije u trudnoći: infekcija rubela virusom, CMV infekcija, infekcija HSV, parvovirusne infekcije, infekcije virusom influence, COVID19 i drugim respiratornim virusima, enterovirusne infekcije. Od bakterijskih infekcije najznačajnije su infekcije GBS (streptokokom grupe B), listeriom monocitogenes, salmonelom i šigelom, boreliom burgdorferi. Toksoplazma i malarija su najznačajnije parazitarne infekcije u trudnoći. sifilis, gonorije, hlamidija, HSV, HPV infekcija su najopasnije seksualno prenosive bolesti u trudnoći.

Ključne reči: Trudnoća, infekcije, imunski sistem

IMUNITET U TRUDNOĆI I KOD NEONATUSA

dr sci. med. Ivana Filipović

KCB dr Dragiša Mišović, Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, odeljenje neonatologije, Beograd, Srbija

E-mail: drivanica@yahoo.com

Sa imunološkog aspekta trudnoća se smatra jednim posebnim stanjem. Genetski gledano humani embrion/fetus poseduje antigene i majčinog i očevog porekla i u imunološkom smislu predstavlja jedan semialograft (polutransplantat). Kako bi fetus koji nije genetički istovetan sa majkom uspešno opstao tokom 9 meseci graviditeta, žene doživljavaju drastične promene imuskog sistema tokom trudnoće. Imunski sistem kome je osnovno svojstvo zaštita domaćina od patogena menja svoja svojsva prilagođavanjem na različite faze graviditeta (prvi, drugi, treći trimestar i sam porođaj). Tokom normalne trudnoće, decidua sadrži veliki broj imunskih ćelija, poput makrofaga, ćelija prirodnih ubica (NK) i regulatornih T ćelija (Treg). Tokom prvog trimestra, NK ćelije, dendritične ćelije i makrofazi infiltriraju deciduu i nakupljaju se oko invazivnih ćelija trofoblasta. Neka ispitivanja čak pokazala su da u nedostatku NK ćelija, trofoblastne ćelije nisu u stanju da dostignu vaskularnost endometrija što dovodi do prekida trudnoće. Ove studije sugerisu da su ćelije uNK kritične za invaziju trofoblasta u maternicu. Prisustvo imunskih ćelija na mestu implantacije nije povezano sa odgovorom na plod već da olakša i zaštititi trudnoću. Dakle, imunski sistem na mestu implantacije nije potisnut, naprotiv, aktivan je, funkcionalan i pažljivo se kontroliše. U međuvremenu, majka se oseća bolesno jer joj se celo telo bori da se prilagodi prisustvu fetusa (pored hormonskih promena i drugih faktora, ovaj upalni odgovor je odgovoran i za „jutarnju mučninu“). Dakle, prvo tromesečje trudnoće je proinflamatorna faza. Druga imunološka faza trudnoće je na mnogo načina optimalno vreme za majku. Ovo je period brzog rasta i razvoja fetusa. Majka, posteljica i plod su simbiotični, a dominantna imunološka karakteristika je indukcija protivupalnog stanja. Žena više ne pati od mučnine i groznice kao u prvoj fazi, delom zato što imunološki odgovor više nije preovlađujuća endokrina karakteristika. Konačno, tokom poslednje imunološke faze trudnoće, fetus je završio svoj razvoj, svi organi su funkcionalni i pripremljeni za spoljni svet. Sada majka treba da rodi dete; ovo se postiže obnovljenom upalom. Rođenje karakteriše priliv imunskih ćelija u miometrijum da bi se pospešila rekurencija upalnog procesa. Ovo proinflamatorno okruženje pospešuje kontrakciju materice, proterivanje bebe i odbacivanje posteljice. Zato se može zaključiti da je trudnoća proinflamatorno i antiinflamatorno stanje, zavisno od stadijuma trudnoće.

Ključne reči: imunski sistem, trudnoća, proinflamatorno i antiinflamatorno stanje

VAKCINACIJA U TRUDNOĆI

Igor Plješa¹

¹KBC dr Dragisa Mišović - Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

E-mail:

Imunizacija obezbeđuje specifičnu zaštitu od različitih infektivnih agenasa. Specifični imunitet se može dobiti primenom pasivne i aktivne imunizacije. Aktivna imunizacija je stvaranje antitela posle izlaganja antigenima infektivnog agenasa. Takođe, ona može biti prirodna i artefijalna. Prirodna aktivna imunizacija je izlaganje različitim patogenima koji dovode do subkliničke ili kliničke infekcije, a koja kao rezultat dovodi do zaštitnog imunog odgovora na ove patogene. Artefijalno stečena aktivna imunizacija je upotreba različitih vakcina koje indukuju stvaranje specifičnog imunog odgovora, stimulacijom produkcije antitela na specifične antigene. Razvoj i široka upotreba vakcina je najveće medicinsko dostignuće u sprečavanju infektivnih bolesti, koje svakodnevno spašava živote miliona dece i ljudi u svetu. Vakcinacija je imala ključnu ulogu u eradicaciji variole u svetu i eliminaciji divljeg polio virusa sa zapadne hemisfere. S druge strane, upotreba svake vakcine ima i svoje neželjene efekte. Iz tih razloga mora se razmotriti primena svake vakcine ponaosob kod trudnica, žena u laktaciji i žena koje planiraju trudnoću, kako bi se na najbolji način sagledala dobrobit vakcinacije u odnosu na eventualne neželjene efekte. Iako trudnoća predstavlja imunološki izmenjeno stanje, nema podataka o pojavi neadekvatnog imunog odgovora na vakcine tokom njega. Takođe, nema dokaza o pojačanju neželjenih efekata prilikom primene vakcina u trudnoći. Žive vakcine su kontraindikovane kod trudnica zbog teoretskog rizika od transmisije atenuisanog infektivnog agenasa na fetus. Inaktivisane vakcine su generalno bezbednije jer nema replikacije agenasa u telu primaoca već samo provociraju imuni odgovor. Nema objavljenih podataka o teratogenosti, embriotoksičnosti ili neželjenih ishoda trudnoće kod primene do sada odobrenih vakcina. Nasuprot tome, postoji značajan broj objavljenih podataka koji govore o pozitivnim efektima prenatalne primene vakcina u prevenciji infekcija neonatusa. Da bi vakcina delovala na novorođenče, potrebno je da se zaštitna koncentracija majčinih antitela prenese kroz placentu do fetusa. Poznato je da se sve podklase IgG antitela transportuju kroz placentu, ali se najveći broj transporta odvija u trećem trimestru. Aktivni placentalni prenos IgG antitela je specifičan i veoma varijabilne efikasnosti. Mehanizam još uvek nije potpuno proučen i može dati veliki opseg nivoa antitela u krvi pupčanika, koji može iznositi od 20% do 200% koncentracije antitela u krvi majke. Smatra se da majčina IgG antitela imaju poluživot od 3 do 4 nedelje kod novorođenčeta i da se postepeno gube u toku prvih 6 do 12 meseci života. Iz tog razloga se razmatra i potencijani pozitivni efekat primene pedijatrijskih vakcina u prenatalnom periodu. Pored toga okolnosti koje okružuju potrebu za vakcinacijom takođe utiču na odluku o imunizaciji trudnice, kao što su povećana izloženost nekom infektivnom agensu, internacionalna putovanja ili zloupotreba droga. Majke koje doje decu, a koje nisu prethodno imunizovane prema preporuci, se mogu bezbedno vakcinisati.

Ključne reči: trudnoća, vakcinacija, novorođenče

NACIONALNE SMERNICE ZA PRIMENU LEKOVA U PERIODU DOJENJA

dr Snežana Zdjelar¹

¹KCB dr Dragiša Mišović, Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, odeljenje neonatologije, Beograd, Srbija

E-mail: iggy72@gmail.com

Majčino mleko, zbog idealnog sadržaja svih potrebnih komponenti, predstavlja najzdraviji način za optimalan rast i razvoj dojenog deteta. Postoje brojni dokazi o prednostima dojenja za sveobuhvatan razvoj i zdravlje deteta, kao i za zdravlje dojilje.

Primeri lekova u periodu dojenja je u porastu i veoma je značajno razmatranje bezbednosti primene lekova na dojeno dete.

Poznavanje delovanja i farmakokinetičkih karakteristika leka, kao i profila neželjenih efekata ima suštinski značaj za odgovarajući izbor optimalnog leka u okviru razmatrane terapijske grupe za nastavak dojenja.

Cilj izrade Nacionalnih smernica za primenu lekova (Smernice) u periodu dojenja je bio da se stručna javnost upozna sa raspoloživim činjenicama o bezbednosti propisanih lekova, što bi olakšalo izbor optimalnog leka, upravljanje racionalnom farmakoterapijom dojilja i omogućilo bezbedan nastavak dojenja tokom terapije. U Smernicama su razmatrane najčešće korišćene terapijske grupe lekova čija se primena zbog prisustva hroničnih bolesti i akutnih stanja, može razmatrati u periodu dojenja. U Smernicama je razmatrana bezbednost primene oko 450 lekova iz različitih terapijskih grupa. Predstavljeni su i podaci o bezbednosti biljnih (lekovitih) proizvoda. Razmatrana je i bezbednost primene vakcina, suplementacije vitaminima i mineralima, kontracepcije u periodu dojenja, primena radioloških i nuklearno-medicinsko dijagnostičkih metoda i uticaj supstanci koje izazivaju zavisnost (alkohol, nikotin, kofein itd.)

Ključne reči: dojenje, smernice, lekovi

.

HEREDITARNI ANGIOEDEM I TRUDNOĆA

Marković Dušanka¹, Andrejević Slađana², Mijanović Radovan², Jović Marko³

¹Centar za medicinsku i kliničku biohemiju-Odsek za imunološku dijagnostiku, Univerzitetski Klinički Centar Niš, Srbija

²Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije, Beograd

³Institut za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, Srbija

E-mail: dudapaskas@yahoo.com

Uvod: Hereditarni angioedem (HAE) je retko, autozomno dominantno oboljenje koje se karakteriše prolaznim, dobro ograničenim, nepruritičnim otocima dubokih kožnih, potkožnih ili submukoznih tkiva. Opisane su različite forme HAE: sa deficijencijom C1 inhibitora (tip I i tip II) i sa normalnim C1 inhibitorom (C1-INH).

Cilj: Upoznavanje sa simptomatologijom i terapijskim mogućnostima HAE u toku trudnoće, kao i Smernicama o ginekološkom i akušerskom tretmanu trudnica sa HAE.

Hereditarni angioedem i trudnoća: Trudnoća može uticati na tok bolesti kod pacijentkinja sa HAE: pogoršanjem, poboljšanjem ili bez ikakvog uticaja. Najveći procenat trudnoća je ipak praćen povećanjem broja napada. Abdomen je najčešća lokalizacija napada, a nastaje kao posledica mehaničke traume usled progresivnog istezanja materice usled rasta i kretanja fetusa. Sam porođaj retko dovodi do napada. Napadi se javljaju u prvih 48 sati nakon porođaja kod 6% trudnica bez primene kratkotrajne profilaktičke terapije (KPT). KPT nije indikovana pre porođaja, ali je neophodno imati najmanje dve doze lekova za terapiju akutnih napada. U toku trudnoće preporučuje se primena humanog C1-INH za terapiju akutnih napada, kratkoročnu i dugoročnu profilaksu. Ukoliko humani C1-INH nije dostupan može se koristiti sveža smrznuta plazma ili traneksaminska kiselina. Preparati androgena su kontraindikovani. Nema podataka o bezbednosti primene ikatibanta ili rekombinantnog C1-INH tokom trudnoće.

Zaključak: Lečenje HAE u trudnoći je često klinički izazov zbog potencijalnog pogoršanja bolesti u odnosu na fiziološki porast estrogena i ograničene mogućnosti lečenja. Tretman uvek treba da bude individualizovan.

Ključne reči: hereditarni angioedem, trudnoća, porođaj, terapija, C1- inhibitor deficijencija

MUKOPOLISAHARIDOZE

-dijagnostički i terapijski aspekt

Tatjana Stanković^{1,2}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu;

²Klinika za pedijatriju, UKC Niš

Mukopolisaharidoze (MPS) predstavljaju heterogenu grupu urođenih poremećaja metabolizma sa taloženjem u lizozomima usled deficita enzima koji učestvuju u razgradnji mukopolisaharida. Ispoljavaju se kao multisistemske, hronične i progresivne bolesti koje limitiraju kvalitet i dužinu života. Nasleđuju se autozomno recesivno, sem mukopolisaharidoze tip 2 koja se nasleđuje vezano za X hromozom. Ukupna učestalost mukopolisaharidoza iznosi 1:25000 živorođene dece.

Glikozaminoglikani, ili mukopolisaharidi su kompleksni, dugolančani ugljenohidratni molekuli koji vezivanjem za proteine formiraju proteoglikane i predstavljaju glavne komponente vezivnog tkiva dajući mu neophodnu elastičnost. Glikozaminoglikani se klasifikuju na osnovu građe i hemijskih karakteristika, a najznačajniji su hondroitin sulfat, dermatan sulfat, heparan sulfat i keratan sulfat.

Razgradnja glikozaminoglikana odvija se pod dejstvom lizozomalnih enzima, pa usled deficita aktivnosti nekog od enzima dolazi do akumulacije nerazgrađenog ili delimično degradiranog supstrata u lizozomima različitih tkiva i organa sa razvojem njihove disfunkcije. Identifikovano je i opisano 7 tipova, a 13 podtipova, mukopolisaharidoza zavisno od prisutnih manifestacija i registrovanog enzimskog deficita.

Kliničke manifestacije mukopolisaharidoza su posledica progresivne akumulacije supstrata u lizozomima gotovo svih ćelija, tkiva i organa. Deca na rođenju ne pokazuju manifestacije bolesti, a početak ispoljavanja simptoma, njihov intenzitet i spektar varira zavisno od fenotipa i težine bolesti, dok su rani znaci bolesti nespecifični (npr. ponavljane respiratorne infekcije, upala srednjeg uha, abdominalna ili ingvinalna hernija u Hunter-ovom ili Hurler-ovom sindromu). Ipak, mogu se izdvojiti zajedničke karakteristike mukopolisaharidoza koje uključuju organomegaliju, dizmorfiju lica (grube crte lica), skeletne abnormalnosti i multiplu dizostozu, poremećaj vida i/ili sluha, kašnjenje u psihomotornom razvoju, disfunkciju srčanih zalistaka, nizak rast, respiratorne manifestacije i dr.

Različiti tipovi i podtipovi mukopolisaharidoza nastaju usled specifičnih deficita enzima, a odlukuju se karakterističnim spektrom i brzinom progresije kliničkih manifestacija, kao i akumulacijom i povišenim izlučivanjem pojedinih glikozaminoglikana. U MPS tip I (Hurler sindrom) i MPS tip II (Hunter sindrom) prisutna je akumulacija dermatan sulfata i heparan sulfata, u MPS tip III (Sanfilippo sindrom) akumulacija heparan sulfata, u MPS tip IV (Morquio sindrom) akumuliraju se keratan sulfat i hondroitin sulfat, a u MPS tip VI (Maroteaux-Lamy sindrom) dermatan sulfat. Akumulacija pojedinih glikozaminoglikana i njihovo predominantno skladištenje u određenim organima je praćeno i različitim simptomima, tako akumulacija heparan sulfata uslovljava pretežno neurološke simptome, akumulacija keratan sulfata uslovljava zamućenje rožnjače i skeletne manifestacije bez neurološkog zahvata, a akumulacija dermatan sulfat dovodi do kardiovaskularnih manifestacija (valvularna bolest srca, kardiomiopatija).

MPS tip I pokazuje različit spektar i intenzitet kliničkih manifestacija. Najteži oblik je Hurler-ov sindrom sa pojavom simptoma od šestog meseca do druge godine života. Prisutni su organomegalija, grube crte lica, fleksione kontrakture zglobova i multipla dizostoza, zamućenje rožnjače, gubitak sluha, kašnjenje u psihomotornom razvoju, nizak rast, učestale respiratorne infekcije i opstrukcija gornjih disajnih puteva, a razvija se i kardiomiopatija. Sa druge strane, Schieie-ov sindrom predstavlja blaži oblik sa kasnijim početkom i sporom progresijom ispoljenih tegoba.

MPS tip II, ili Hunterov sindrom, je jedini tip koji se nasleđuje vezano za X hromozom. Simptomi se javljaju u ranom detinjstvu i obično postaju prepoznatljivi od druge do četvrte godine života. Prisutni su znaci facijalnog dizmorfizma sa karakterističnim grubim crtama lica, hepatosplenomegalija, poremećaj u rastu i razvoju kostiju uz razvoj fleksionih kontraktura, učestale respiratorne infekcije i opstrukcija gornjih disajnih puteva, gubitak sluha, valvularna srčana bolest, dok se na koži trupa mogu uočiti zadebljanja i papularne promene. Na osnovu ispoljenih manifestacija mogu se izdvojiti dva oblika Hunter-ovog sindroma: rano progresivan (neuropatski) oblik koji se javlja kod dve trećine obolelih i praćen je kognitivnim deficitom i sporo progresivan (ne-neuropatski) oblik.

MPS tip III, ili Sanfilippo sindrom, klasifikuje se u četiri tipa zavisno od prisutnog enzimskog deficita, a praćen je pretežno neurološkim manifestacijama, kao što su hiperaktivnost, kašnjenje u motornom razvoju i intelektualne poteškoće.

MPS tip IV, Morquio sindrom, može biti uslovljen deficitom aktivnosti dva različita enzima, pa se tako i klasifikuje (tip A i tip B). Odlikuje se progresivnim skeletnim abnormalnostima, niskim rastom, zamućenjem rožnjače, dok je inteligencija uglavnom očuvana.

MPS tip VI (Moroteaux-Lamy sindrom) je uslovljena akumulacijom dermatan sulfata i odlikuje se varijabilnim intenzitetom kliničkih manifestacija koje su slične simptomima u MPS tip I, ali bez intelektualnih poteškoća.

MPS tip VII (Sly sindrom) i MPS tip IX (deficit hijaluronidaze) spadaju u retke oblike mukopolisaharidoza, a od simptoma se opisuju skeletne abnormalnosti, odnosno koštano zglobni simptomi, uz nizak rast i različito ispoljavanje dizmorfičnih odlika.

Dijagnoza mukopolisaharidoze se zasniva na proceni urinarne ekskrecije glikozaminoglikana, merenju aktivnosti enzima i identifikaciji genskih mutacija. Dijagnostičko sagledavanje pacijenata započinje analizom glikozaminoglikana u urinu kao specifičnih biomarkera bolesti (sprovođi se kvalitativna, ali i kvantitativna analiza). Za definitivnu dijagnozu ovog urođenog metaboličkog poremećaja neophodno je utvrđivanje specifičnog deficita enzimske aktivnosti u serumu, leukocitima ili kulturi fibroblasta, dok je enzimski esej iz suve kapi krvi pristupačna i dobra opcija u obradi pacijenta, ali se još uvek smatra metodom skrininga. Detekcija uzročnih mutacija je bitan element u genetičkom informisanju porodice, identifikaciji nosioca i za potrebe planiranja prenatalne dijagnostike.

Za zbrinjavanje i lečenje mukopolisaharidoza neophodan je multidisciplinarni pristup i praćenje obolelih, uz prevenciju ili tretman komplikacija. Razvijena je i primenjuje se enzimaska supstituciona terapija za pojedine tipove mukopolisaharidoza (za MPS tip I, II, IVA, VI i VII). Enzimaska supstituciona terapija podrazumeva primenu rekombinantnog oblika humanog enzima, a njegova redovna primena smanjuje akumulaciju glikoaminoglikana i utiče na usporavanje toka bolesti. Ovaj pristup je pokazao pozitivne efekte na poboljšanje somatskih tegoba, funkciju pluća

i srca, brzinu rasta, ali se ne beleži efekat na neurološke simptome i boljitak u kognitivnoj sferi obzirom da preparati ne prolaze krvno-moždanu barijeru.

Primena novih terapijskih modaliteta i strategija je u fazi testiranja i eksperimentalnih istraživanja. U okviru novih terapijskih pristupa razmatra se primena supstrat redukujuće terapije, genske terapije i drugih modaliteta koji bi obezbedili terapeutske efekte na nivou centralnog nervnog sistema. Nova saznanja u razumevanju kaskade sekundarnih događaja u bolestima lizozomalnog taloženja otvara mogućnost ispitivanja dodatnih terapijskih ciljeva.

Reference

1. Colmenares-Bonilla D, Colin-Gonzalez C, Gonzalez-Segoviano A, Esquivel Garcia E, Vela-Huerta MM, Lopez-Gomez FG. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. *Cureus*. 2018; 10(11):e3617.
2. Fecarotta S, Gasperini S, Parenti G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital J Pediatr* 2018; 44:124.
3. Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(2):129.
4. Kubaski F, de Oliveira PF, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(3):172.
5. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, Kashyap S, Sharma M, Sinha R, Sharma N. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian Journal of Ophthalmology*: 2022 70(7):2249-61.
6. Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, Theroux M, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Fukao T, Tadao O, Ida H, Tomatsu S. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab*. 2019;126:238-45.

ZNAČAJ NEONATALNOG SKRININGA U PREVENCIJI FENILKETONURIJE – PRIKAZ PORODICE

Bojana Cokić¹ i saradnici

¹"LAZARICA pedijatom" Privatna pedijatrijska ordinacija Zaječar

E-mail: laboca@mts.rs

Uvod: Fenilketonuria je autosomno-recesivna bolest metabolizma amino-kiselina. Nastaje zbog nedostatka enzima Fenilalanin-hidroksilaze koji u jetri zdravih osoba pretvara suvišan fenilalanin u tirozin. Zbog nedostatka enzima fenilalanin-hidroksilaze fenilalanin se nagomilava u organizmu, a smanjuje nivo tirozina. Prevelika količina fenilalanina u krvotoku dovodi do oštećenja mozga u dece. Nedovoljna količina tirozina dovodi do smanjenja produkcije pigmenta melanina_tako da su deca sa fenilketonurijom plava, nežne bele kože sa plavim očima. Fenilalanin se u obliku fenilketona izlučuje urinom. Usled ovih ketona znoj i urin obolelih imaju jači miris no zdrave osobe (podseća na buđ). Dijagnoza fenilketonurije se postavlja neonatalnim skriningom (Guthrie test) tećeg dana po rođenju. Za konačnu dijagnozu fenilketonurije mora postojati koncentracija fenilalanina u plazmi veća od 20 mg/dl, uz normalnu koncentraciju tirozina. Lečenje se sprovodi dijetom.

Prikaz porodice: Roditelji klinički zdravi. Jedno obolelo, nelečeno dete rođeno pre uvođenja neonatalnog skrininga, sa teškom mentalnom retardacijom i letalnim ishodom u 10. godini. Jedno obolelo dete u kojeg je urađen neonatalni skrining, dokazana fenilketonurija i započeto lečenje pre kliničkih ispoljavanja bolesti. Uspešno izlečeno. Završava srednješkolosko obrazovanje, dobija zaposlenje i počinje samostalni život.

Zaključak: Metaboličke bolesti, kao što je fenilketonurija dovode do teškog oštećenja mozga. Kliničkim metodama nije moguće rano postavljanje dijagnoze. Neonatalni skrining ima za cilj rano otkrivanje oboljenja, pre kliničkih ispoljavanja koja se pravovremenom terapijom mogu lečiti. Prikazana porodica upravo je potvrda značaja neonatalnog skrininga.

Ključne reči : fenilketonurija, neonatalni skrining, dijetesko lečenje

FETAL ORGANOMEGALY WITHIN AN AUTOPSY REPORT – PRENATALLY UNRECOGNIZED BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME?

Jelena Grujovic¹, Tanja Jovic², Marija Ristic³, Julija Cvetkovic¹, Slavica Stojnev¹, Ana Ristic Petrovic¹

¹ Center for pathology and pathological anatomy, University Clinical Center Nis, Serbia

² Department of pathology, pathohistology and cytology, Medical Center of Zajecar, Serbia

³ Service for pathoanatomical and pathohistological diagnostics, General hospital Leskovac, Serbia

E-mail: sunchy12395@gmail.com

Introduction: Beckwith–Wiedemann syndrome (BWS) is a paradigm of congenital overgrowth and malignancy predisposition associated with genomic imprinting. Heterogeneous clinical spectrum of BWS is caused by genetic and/or epigenetic alterations of imprinted genes, located on chromosome 11p15.5. Imprinting loss of insulin-like growth factor 2 (IGF2) gene is frequently observed in BWS, along with a normal karyotype, due to abnormal DNA methylation. Clinical features involve macrosomia, macroglossia, omphalocele, nevus flammeus, visceromegaly, heart and kidney abnormalities, hemihypertrophy, hypoglycemia and ear creases/pits. To our knowledge this is the first case of BWS to be reported at University Clinical center of Nis since 1973.

Case report: A nine day old premature male infant was referred for autopsy after complications of severe neonatal sepsis. The baby, spontaneously conceived, was vaginally delivered at 36 weeks gestational age, weighing 3866g and Apgar score 4/6. Chromosomal analyses detected a normal karyotype. Prolonged generalized tonic-clonic seizure was noted during hospitalization. Gross inspection discovered macroglossia, macrosomia, macroorchidism, cervical naevus flammeus and ear creases. Examination of internal organs showed generalized visceromegaly (hepatosplenomegaly, enlarged adrenal glands and kidneys). Additionally, cerebral oedema, subependymal cyst and lung consolidation were found. Histological evaluation of adrenal glands showed adrenal cytomegaly, i.e. scattered enlarged polyhedral cells with abundant eosinophilic cytoplasm and large polymorphic nuclei with pseudoinclusions. Langerhans islets of the pancreas exhibited hyperplastic features. The kidneys revealed parenchymal disorganization of glomerular neogenesis and increased number of immature proximal, distal and collecting tubules. Lung sections displayed intra-alveolar fibrinopurulent exudate with neutrophils and hemorrhage, which was the immediate cause of death.

Conclusion: Prenatal diagnosis is very important, regarding the prognosis, delivery preparation, and postnatal care plan. Proper pregnancy management, which implies ultrasonographic findings combined with serum biomarkers, amniocentesis and cytogenetic evaluation, enables diagnosis as early as in 14th week of gestation.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome, fetal organomegaly, autopsy report, genomic imprinting

INSUFICIJENCIJA KOSTNE SRŽI KAO PRVA MANIFESTACIJA INFANTILNE OSTEOPETROZE – PRIKAZ SLUČAJA

Danijela Jovančić Petković^{1,2}, Tatjana Stanković^{1,2}, Dragana Lazarević^{1,2}, Jelena Vučić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

² Klinika za pedijatriju UKC Niš

E-mail: jovancic.danijela.dj@gmail.com

Uvod: Heterogena grupa genetskih izmena može voditi poremećaju diferencijacije i funkcije osteoklasta i pojavi osteopetroze kao retkog poremećaja u metabolizmu koštanog tkiva. Usled deficita u resorpciji i remodelovanju kostiju dolazi do povećanja koštane gustine. Teške kliničke forme ispoljavaju se u ranom detinjstvu i nasleđuju se autozomno recesivno, dok se autozomno dominantno nasleđuje adultna forma sa daleko lakšom kliničkom slikom.

Prikaz slučaja: Žensko odojče u drugom mesecu života hospitalizovano je zbog infekcije. Tom prilikom uočeno je postojanje trombocitopenije i anemije uz veliki broj eritroblasta u perifernoj krvi. Prisutna je umerena indirektna hiperbilirubinemija i hipokalcemija uz značajno povišene nivoe alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze. U kliničkom nalazu upadljiv je egzoftalmus i naglašenost frontalnih tubera. Ultrazvučno se potvrđuje splenomegalija bez fokalnih izmena. Pod sumnjom na hematološko oboljenje učinjena aspiracija kostne srži pri čemu se nalazi hipocelularnost bez infiltracije patološkim ćelijama. Rendgenografija kičmenog stuba i kranioigram pokazuju promene karakteristične za osteopetrozu. Sledi pareza n. facialisa. Dijagnoza osteopetroze potvrđena je analizom DNA. Pacijentkinja je heterozigot za c.1297C>T mutaciju u TCIRG1 genu, dok su roditelji heterozigoti za istu mutaciju.

Zaključak: Infantilna forma osteopetroze klinički se manifestuje veoma rano znacima insuficijencije kostne srži i ekstramedularne hematopoeze. Pridružuju se neurološke manifestacije, oštećenje vida i sluha, kao i insuficijencija jetre. Bolest ima progresivan tok i najčešće se završava letalno u ranom uzrastu.

Ključne reči: osteopetroza, kostna srž, splenomegalija

REFRACTORY CONSTIPATION IN A 16 YEAR OLD CHILD - MISDIAGNOSED HIRSCHSPRUNG'S DISEASE? – CASE REPORT

Julija Cvetković¹, Milica Stanković¹, Jelena Grujović¹, Ana Ristić Petrović¹, Miljan Krstić¹, Slavica Stojnev¹

¹ Center for pathology and pathological anatomy, University Clinical Centre Niš, Serbia

E-mail: drjulijacvetkovic@gmail.com

Introduction: Refractory constipation in children is defined as impossibility of stool passage despite adequate treatment. Organic causes, including Hirschsprung's disease (HD), should be considered before functional etiology is proclaimed. HD is a congenital aganglionosis of the submucosal and myenteric neural plexuses principally affecting the rectosigmoid or rectal segments of varying length. Common symptomatology includes newborn failure to pass the first stool (meconium) within 48 hours of delivery, refractory constipation, vomiting, poor feeding, diarrhea and lethargy.

Case report: A male adolescent was admitted with severe abdominal colicky pain and 7-day long fecal retention in February 2022. Heteroanamnestic data revealed that spontaneous meconial stool passage was delayed more than 72 hours after birth. During the following years, he suffered from irregular bowel movements and constipation. Multiple colonoscopic biopsies were performed and unremarkable. Symptoms' exacerbation resulted in left hemicolectomy with rectal resection and appendectomy. Grossly, the distal parts of the sigmoid colon and rectum were extremely distended, with thinned bowel wall. Distal part of the rectum had narrowed lumen and slightly thickened wall. Microscopic analysis of large intestine revealed preserved histology. Rectal mucosa was slightly inflamed with hypertrophic MALT follicles. Hypertrophy of submucosal nerve bundles was present in the submucosal fibrofatty tissue, while ganglion cells were completely absent. The muscular Meissner's plexuses were also absent. In the marginal zone between the circular and longitudinal muscle layers, strikingly hypertrophic nerves trunks were found. The micromorphology of examined material could correspond to the diagnosis: Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung's disease) with a short aganglionic segment in the rectum.

Conclusion: HD, as a rare condition, requires more attention and thorough research due to the fact that it is often undiagnosed or misdiagnosed. Higher awareness and education in health care professionals is necessary in order to improve HD diagnosis and treatment and to provide better patient management.

Key words: Hirschsprung's disease, myenteric plexus, aganglionic megacolon, refractory constipation

CELULARNE PROMENE KARDIJE I PILORUSA KOD DIJABETESNE GASTROPAREZE

Aleksandra Veličkov¹, Marko Jović¹, Milica Lazarević¹, Branka Đorđević²

¹Katedra za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu

² Katedra za biohemiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu

E-mail: acka13v@gmail.com

Gastropareza (GP) je definisana odloženim pražnjenjem želuca u odsustvu bilo kakve mehaničke opstrukcije, predstavlja izazovno kliničko stanje, uglavnom zbog ograničenih mogućnosti lečenja. Studije pokazuju da je incidenca GP kao komplikacije dijabetes melitusa tip 1 kod dece 5,2%. Simptomi dijabetesne gastropareze su gorušica, abdominalna nelagodnost ili bol, mučnina i povraćanje. Dijabetesna gastroenteropatija uključuje ne samo promene enteričnih neurona kao posledica dijabetesne neuropatije, već i ultrastrukturne promena glatkih mišića i intersticijalnih ćelija. Opisane su najmanje dve vrste intersticijalnih ćelija, intersticijalne ćelije Kahala (ICC) i PDGFR α + ćelije (IPC). ICC su ćelije mezenhinskog porekla koje se javljaju unutar i oko mišićnih slojeva u gastrointestinalnom (GI) traktu. Uloga ICC je da deluju kao pejsmejkeri za generisanje sporih talasa u GI traktu. Njihova električna aktivnost definiše frekvenciju ritmičke kontrakcije, a u odsustvu ovih ćelija u predelu kardije i pilorusa onemogućena je adekvatna relaksacija mišića usled gubitka nitrinergičke inhibicije i neurotransmisije od strane ICC u kontroli mišićne kontrakcije.

Cilj ove studije je da se ispituju promene ICC u donjem ezofagealnom sfinkteru i pilorusu kod pacova sa streptozotocin-nikotinamid izazvanim dijabetesom.

Korišćeni su mužjaci pacova Vistar soja (stari 10 nedelja), a dijabetes je indukovao streptozotocinom, odmah nakon intraperitonealne primene nikotinamida. Uzorci su bili izloženi c-kit antitelima da bi se ispitala distribucija ICC-a, a ćelije glatkih mišića su imunohistohemijski obeležene dezminom.

Intramuskularne ICC su naročito zastupljene u kardiji u odnosu na pilorus u kontrolnoj grupi. Intramuskularne ICC su vretenastog oblika, sa dva duga procesa kojima su povezane u dugačke linearne nizove. Mijenterične ICC su prisutne samo u pilorusnom region kontrolne grupe, zvezdastog su oblika i svojim nastavcima obrazuju mrežu koja u potpunosti okružuje ganglione. U kardiji dijabetičkih pacova, intramuskularni ICC su retko prisutne i linearne ćelijske veze između ovih ćelija potpuno nedostaju. U pilorusnom region pacova sa dijabetesom, pored smanjenja broja intramuskularnih ICC, primećene su i morfološke promene mijenteričkih ICC koje ne okružuju ganglione mijenteričkog plexusa u potpunosti.

Imajući u vidu značaj ovih ćelija za odvijanje adekvatne pasaže želuca, njihove promene i gubitak broja u dijabetesu mogu doprineti simptomatologiji gastropareze.

Ključne reči: gastropareza, dijabetes melitus, Intersticijalne ćelije Kahala

DEKOMPRESIJA KAO JEDNOFAZNA PRECEDURA U TERAPIJI FOLIKULARNIH CISTI KOD DECE – PRIKAZ SLUČAJA

Martin Miljković, Branko Muškinja, DMD PhD Miroslav Dragović, DMD PhD Marko Pejović

E-mail: martin14miljkovic@gmail.com

Uvod: Ciste vilica se u odnosu na patogenetski mehanizam dele na razvojne i inflamatorne. U dečijem uzrastu najčešće su zastupljene razvojne folikularne ciste. Folikularne ciste se razvijaju oko formirane krunice neizniklog ili impaktiranog zuba. Usled odsustva simptomatologije, najčešće narastu do velikih dimenzija pre nego što daju kliničku manifestaciju. Metod izbora u lečenju cista vilica je enukleacija naročito kada su u pitanju male lezije. Međutim, enukleacija velikih cističnih lezija nesumnjivo dovodi do formiranja velikih koštanih defekata i narušavanja integriteta okolnih anatomskih struktura koje se nalaze u bliskom kontaktu sa cističnom lezijom. U skladu sa tim pristupa se manje invazivnom terapijskom modalitetu, odnosno dekompresiji. Cilj dekompresije je da se smanji intracistični pritisak i na taj način omogući depozicija nove kosti iz okolnog zdravog koštanog tkiva.

Prikaz slučaja: Na OPT snimku, urađenom iz ortodontskih razloga, uočeno je prisustvo cistične lezije oko krunice stalnog očnjaka sa nezavršenim rastom korena. Nakon ekstrakcije mlečnog očnjaka, kroz alveolu je postavljena polietilenska cevčica u svrhu ispiranja cističnog sadržaja. Nakon ispiranja za manje od mesec dana, nastavljeno je neometano nicanje očnjaka. Cevčica je uklonjena nakon 2 meseca, čime je omogućeno neometano nicanje očnjaka i pozicioniranje u zubnom nizu.

Zaključak: Dekompresija kao jednofazna metoda predstavlja uspešan modalitet u tretmanu velikih folikularnih cisti kod dece.

Ključne reči: folikularna cista, dekompresija, terapija

EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA IN EARLY CHILDHOOD: A CASE REPORT

Milica Stanković^{1,2}, Milica Lazarević³, Julija Cvetković^{1,2}, Aleksandar Janković^{2,4}, Marija Jevtić^{2,5}, Nikola Živković^{1,2}

¹ Center for pathology and pathological anatomy, University Clinical Center Niš, Serbia

² Medical faculty, University of Niš, Serbia

³ Department of Histology and embryology, Medical faculty, University of Niš, Serbia

⁴ Clinic for child surgery, University Clinical Center Niš, Serbia

⁵ Clinic for oncology, University Clinical Center Niš, Serbia

E-mail: stankovic.milica93@gmail.com

Introduction: Embryonal rhabdomyosarcoma (RMS) is a relatively rare histologic type of the soft tissue neoplasm that affects children. It's originating from primary mesenchymal cells which show skeletal muscle differentiation with potential occurrence at any site of the body.

Case report: A 3-year old boy was admitted to a hospital because of a rapidly growing palpable mass in the left retroauricular region for last few months. Retroauricular mass reached the size of child's fist without causing significant clinical symptoms. Ultrasonography revealed retroauricular oval hypoechoic formation without any signs of underlying structures compression. Initial clinical diagnosis was dermoid cyst. After the surgical excision, tissue specimens were analyzed. Histomorphological examination showed presence of multiplied spindle cells confluent with pleomorphic, polygonal cells with eosinophilic cytoplasm, eccentric nuclei and atypical mitoses. Diagnosis of the rhabdomyosarcoma was confirmed by immunohistochemistry which showed positivity of the myoblastic cells on vimentin, desmin, CD99 and anti-myod1 with high Ki-67 proliferative index.

Conclusion: Histopathological differentiation of the rhabdomyosarcoma plays essential role in routine clinical practice especially in determination of the therapy and prediction of prognosis and survival. Thus, accurate histopathology analysis can avoid potential misdiagnosis of this rare pediatric entity.

Key words: embryonal, rhabdomyosarcoma, childhood

PROMENE NEURO-MUSKULATORNIH STRUKTURA KOLONA KOD DIJABETESNE ENTEROPATIJE

Milica Lazarević¹, Aleksandra Veličkov¹, Milica Stanković², Marko Jović¹

¹Katedra za Histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

²Centar za patologiju i patološku anatomiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

E-mail: milica.lazarevic@medfak.ni.ac.rs

Dijabetesna gastroenteropatija predstavlja značajan zdravstveni problem koji se manifestuje kao gastropareza, usporen intestinalni tranzit, konstipacija, dijareja, fekalna inkontinencija, disfagija, gorušica, bol, mučnina i povraćanje. Inicijacija i regulacija peristaltike je kompleksan proces koji pored glatko-mišićnih ćelija i enteričnih nerava uključuje i Intersticijalne ćelije Kahala (ÍČK). Međusobna interakcija pomenutih struktura predstavlja histo-fiziološku osnovu za peristaltičke kontrakcije i normalno funkcionisanje digestivnog trakta. Dijabetes melitus utiče na promene ÍČK gastrointestinalnog trakta. Poremećaji ÍČK u dijabetesu mogu biti izazvani hiperglikemijom i pridodatim oksidativnim stresom, redukcijom insulina i signalizacije faktorima rasta, autoimnim odgovorom ili kombinacijom pomenutih faktora, kao i narušavanjem ravnoteže faktora neophodnih za opstanak ÍČK.

Cilj ovog istraživanja je definisanje vremena pojavljivanja, distribucije i zastupljenost ÍČK uporedo sa diferencijacijom nervnih struktura u kolonu pacova sa dijabetesom melitusom izazvanim streptozotocin-nikotinamidom.

Materijal su činili pacovi, Wistar soja, muškog pola, starosti 10 nedelja, a dijabetes je izazivan injekcijom streptozocina, nakon intraperitonealne aplikacije nikotinamida. Uzorci su tretirani *C-kit* antitelima radi identifikacije ÍČK. Ispitivanje nervnih struktura vršeno je korišćenjem anti neurofilament (*NF-M*) antitela, a diferencijacija glatkih mišićnih ćelija praćena je upotrebom anti dezmin (*DES*) antitela.

U kolonu pacova kontrolne grupe ÍČK prisutne su u velikom broju, naročito u kružnom podsloju, vretenastog su oblika, sa dva duga citoplazmatska produžetka i povezane u duge linearne nizove. U kolonu pacova sa dijabetesom gustina intramuskularnih ÍČK je bila značajno smanjena., a linearne veze između ovih ćelija u potpunosti izostaju. Takođe morfologija ÍČK je bila izmenjena, i za razliku od kontrolne grupe, mreža koju obrazuju oko ganglija bila je tanka ili čak odsutna.

Smanjenje broja, način distribucije i diskontinuitet ÍČK koji su primećeni u kolonu pacova sa dijabetesom mogu imati glavnu ulogu u patogenezi dijabetesne enteropatije, a samim tim i biti ključni za napredak u razvoju efikasnijih tretmana dijabetesne gastroenteropatije.

Ključne reči: intersticijalne ćelije Kahala, kolon, poremećaj motiliteta, dijabetes melitus, enteropatija

Acknowledgements: This work is financed by Science Fund of the Republic of Serbia (IDEAS), project number: 7750154 (NPATPETTMPCB. Authors do not have any conflict of interest in this article.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN PEDIATRIC PATIENTS – SINGLE CENTER EXPERIENCE

Nataša Dragutinović¹

¹University Children's Clinic, Belgrade, Serbia

E-mail: a.natasa78@gmail.com

Introduction: Autoimmune hepatitis is a rare, progressive, necroinflammatory liver disease that can occur at any time in life. The diagnosis is a combination of biochemical, immunological, and histological features, after excluding liver diseases of other etiologies. Females are mainly affected. The clinical presentation is highly variable, from asymptomatic to patients with fulminant liver failure requiring urgent liver transplantation. In most patients, the standard immunosuppressive therapy with corticosteroids and azathioprine leads to remission. Relapses in the disease are common.

Aim: This study aimed to present the demographic and clinical characteristics of pediatric patients diagnosed in a single tertiary center in Serbia.

Material and methods: A retrospective study of all pediatric patients diagnosed with AIH at the University Children's Hospital, in the period from 2010 to 2020. For statistical data analyses, the Statistical Package for Social Science v20 was used and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Twenty-six patients were included in the retrospective study, and most of them were girls (76.9%). The mean age of diagnosing AIH was 11 years. Ten patients (38.5%) were asymptomatic, and the most common sign was jaundice. A significant number of children (42.3%) were previously diagnosed with extrahepatic autoimmune disease. AIH type 1 was more common than AIH type 2. In 23.1% cirrhosis was determined. With conventional therapy, 88.5% of patients achieved biochemical remission. Up to 50% experienced a relapse.

Conclusion: Significant number of patients were asymptomatic. Also, almost one-quarter revealed liver cirrhosis. Periodically conducting liver function tests during childhood and adolescence could be a beneficial approach to establishing the diagnosis in the earlier stage of AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, children, autoimmune disease

SEKUNDARNI OBLIK HEMOFAGOCITNE HISTIOCITOZE KOD DETETA SA INFEKTIVNOM MONONUKLEOZOM – PRIKAZ SLUČAJA

Sveta Janković¹, Zoran Igrutinović^{1,2}, Raša Medović^{1,2}, Predrag Rodić^{3,4}, Nada Krstovski^{3,4}

¹Klinika za pedijatriju UKC Kragujevac

²Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

³Univerzitetska dečija klinika, Beograd

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

E-mail: svetajankovic.201128@yahoo.com

Uvod: Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) je redak i po život opasan sindrom koji nastaje zbog prekomerne imunske aktivacije. HLH može biti nasledno ili sporadično (stečeno) oboljenje. Okidač mogu biti različiti događaji koji remete regulaciju aktivnosti imunskog sistema. Najčešći infektivni okidač je *Epstein Barr virus* (EBV).

Prikaz slučaja: Devojčica uzrasta 4,5 godina je hospitalizovana zbog visoke telesne temperature tokom 4 dana, eksudativnog tonzilitisa, cervikalne limfadenopatije, splanomegalije, otežanog govora i odbijanja obroka pod sumnjom na mononukleozni sindrom. Rezultati pokazuju visok CRP, LDH i transaminaze. Serološki dokazana aktuna EBV infekcija. Lečenje započeto intravenskom hidracijom i antibiotikom, uz metilprednizolon u cilju redukcije jako edematoznih tonzila koje su otežavale gutanje i govor. Beleži pad C-reaktivnog proteina i sanacija nalaza na ždrelu, ali ima svakodnevne skokove telesne temperature do 39,5C. Nakon obustavljanja metilprednizolona javlja se osip na koži desnog kubitalnog regiona, na desnoj strani vrata i retroaurikularno, raste CRP, pada broj trombocita i hemoglobin. Pod sumnjom na *Kawasaki* sindrom primenjen preparat imunoglobulina. Obzirom na održavanje visoke temperature i ostalih znakova bolesti nakon 24 sata od primene imunoglobulina postavljena je sumnja na HLH te je učinjena proširena biohemijska dijagnostika i aspiraciona biopsija kostne srži. Zadovoljeno je 5 od 8 kriterijuma za HLH i započeto je lečenje prema protokolu HLH-2004. Dopunskim ispitivanjem nađen i visok nivo CD25. Vrlo brzo dolazi do povlačenja svih simptoma i tokom postupne redukcije doze deksametazona održava se stabilna remisija.

Zaključak: Smrtnost od HLH kod dece je od 8 do 22%. EBV je čest okidač kod pacijenata sa smrtnim ishodom. Brzo postavljena dijagnoza i rano započinjanje adekvatne terapije može biti presudno za ishod lečenja.

Ključne reči: HLH, EBV, temperatura

MMR VAKCINACIJA KOD DECE

Autori: Anita Mitić, Džejla Kajtazović

Mentor: Prof. dr Nataša Rančić

Katedra za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

E-mail: anitamiticat999@gmail.com

Uvod: Vakcinacija protiv morbila, mumps, rubellae (MMR) vakcinom obavezna je za svu decu od 12. do 15. meseca života. MMR je uvedena kao kombinovana vakcina 1994.godine. Postoji samo jedna revakcinacija pred upis u prvi razred osnovne škole, a imunitet traje do 10 godina kod dece koja su primila dve doze vakcine.

Cilj rada: Bio je da se uporedi broj vakcinisane dece MMR vakcinom u gradu Nišu u 2021. u odnosu na 2019. godinu.

Materijali i metode: Primenjena je deskriptivna studija. Retrospektivno su analizirani godišnji izveštaji Doma zdravlja u Nišu o sprovođenju obavezne sistematske imunizacije.

Rezultati: U periodu od 1.1.2019. do 31.12.2019. prvu dozu MMR vakcine primilo je 2375 (95.30%), a drugu dozu primilo je 2136 (90.89%). U ovoj godini više dece primilo je prvu dozu i približno isti broj je revakcinisan. Dodatno je vakcinisano još 1683, prvom dozom-1526, a drugom dozom 163. Od 1.1.2021. do 31.12.2021. ukupno je vakcinisano 1910 (76.70%), a drugu dozu primilo je 2138 (90.76%) propuštene generacije. U 2021. više dece je revakcinisano MMR vakcinom nego što je primilo prvu dozu. U ovoj godini je dodatno vakcinisano još 561 dete iz kategorije propuštenih generacija i to: prvom dozom MMR vakcine 450, a drugom dozom 222 deteta. U 2021. godini došlo je do smanjenja ukupnog broja vakcinisane dece MMR vakcinom kao i dece koja nisu primila MMR vakcinu na vreme u odnosu na 2019. godinu.

Zaključak: Pandemija COVID-19 uz druge poznate faktore kao što su strah roditelja od autizma, ali i oboljevanje dece od COVID-19, doprinela je smanjenom obuhvatu vakcinacijom obaveznom MMR dece u gradu Nišu kao i dodatne vakcinacije dece koja nisu pravovremeno vakcinisana. Kako se povećao broj osetljive populacije prema morbililima, mumpsu i rubeli, povećava se i rizik od izbijanja epidemije neke od navedenih retkih bolesti kod dece. Neophodno je kroz češće kontrole vakcinalnih punktova, revizije kartona imunizacije u domovima zdravlja kao i kroz promociju vakcinacije kod roditelja, nastavnika i zdravstvenih radnika povećati obuhvat MMR vakcinacijom u narednom periodu.

Ključne reči: MMR vakcina, obuhvat vakcinacijom, propuštene generacije

HEPATITIS B VAKCINA KOD DECE

Autori: Kajtazović Džejla, Anita Mitić

Mentor: Prof. dr Nataša Rančić

Katedra za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

E-mail: kajtazovicdzejla@gmail.com

Uvod: Vakcinacija protiv virusnog hepatitisa B obavezna je u Republici Srbiji od 2002. To je prva vakcina koju zdrava novorođenčad primaju u prvih 24 časa po rođenju, još u porodiljsitu. Sprovodi se sa tri doze, bez prethodnog određivanja markera infekcije i nema revakcinacije.

Cilj rada: Rad je imao za cilj da utvrdi obuhvat vakcinacijom protiv virusnog hepatitisa B u gradu Nišu u 2019. i 2021. Dodatni cilj bio je da se utvrdi da li je pandemija COVID-19 uticala na smanjenje obuhvata ovom vakcinacijom.

Materijali i metode: Primenjena je deskriptivna studija. Retrospektivno su analizirani godišnji izveštaji doma zdravlja u Nišu o sprovođenju obavezne sistematske imunizacije.

Rezultati: U periodu od 1.1.2019 do 31.12.2019. ukupno je vakcinisano 2443 (98.91%) dece HB vakcinom sa tri doze u prvoj godini života. Nekompletno vakcinisane dece koja su primila dve doze bilo je 2536 a samo jednu dozu u prvoj godini primilo je 2640 dece. Još 579 dece koja su pripadala propuštenim generacijama primilo je tri doze HB. U periodu od 1.1.2021 do 31.12.2021. ukupno je vakcinisano 2348 (95.06%). Samo 32 dece dodatno je vakcinisano sa tri doze HB vakcine. U 2021. smanjen je broj vakcinisane dece ali razlika nije statistički značajna ($p > 0.05$). Mnogo veće smanjenje utvrdili smo u dodatnoj vakcinaciji propuštenih generacija.

Zaključak: Neophodno je naknadno sprovesti vakcinaciju sve nekompletno vakcinisane dece protiv virusnog hepatitisa B.

Ključne reči: vakcina protiv virusnog hepatitisa, obuhvat vakcinacijom, propuštene generacije

HIPER CK-EMIJA U ODOJAČKOM UZRASTU - PRIKAZ SLUČAJA

Kristina Jovanović¹, Nataša Dragutinović², Irena Đorđić¹, Miloš Brkušanin³, Dragana Petrović^{1,4},
Aleksandar Dimitrijević^{1,4}, Ivana Bosiočić¹, Dimitrije Nikolić^{1,4}

¹Univerzitetska Dečja Klinika, Beograd

²Biocell Hospital Beograd

³Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu, Centar za humanu molekularnu genetiku

⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

E-mail: kristina.jovanovic104@gmail.com

Uvod: Dišenova mišićna distrofija (DMD) je najčešća distrofinopatija. Karakteriše je progresivna slabost skeletne muskulature nastale usled strukturnih promena u mišićima, usled nedostatka proteina distrofina. Nasleđuje se X vezano recesivno, a prvi simptomi se najčešće uočavaju kod dečaka između 3. i 4. godine života.

Prikaz slučaja: Prikazano je muško odojče uzrasta 10 meseci, kod koga su prvi put uočene povišene vrednosti transaminaza i laktat dehidrogenaze na rutinskom sistematskom pregledu u uzrastu od 6 meseci. Inicijalno je otpočeto gastroenterološko ispitivanje. Dodatnim analizama je registrovano višestruko povećanje vrednosti kreatin kinaze (CPK) u krvi, te je dete upućeno na neurološko ispitivanje. Roditelji nisu uočavali probleme kod deteta, a u kliničkom nalazu je dominirala generalizovana hipotonija, sa hiporefleksijom, a dotadašnji očekivani miljokazi razvoja nisu usvojeni. Posumnjano je da se radi o DMD sa ranim početkom, ali su genetske analize (MLPA) na delecije/duplikacije analiziranih egzoma pokazale negativan rezultat. Ultrazvuk srca je takođe bio uredan. Dodatnim genetskim analizama (sekvenciranje naredne generacije) utvrđeno je prisustvo point nonsense mutacije na istom genu, čime je dijagnoza DMD potvrđena. Otpočeto je lečenje modifikujućom terapijom- atalurenom.

Zaključak: Svakom pacijentu kod koga postoje povišene vrednosti transaminaza, treba dodatno uraditi i CPK, a u slučaju da su ove vrednosti značajno povišene (više desetina ili stotina puta) neophodno je neurološko ispitivanje, čak i u slučaju da pacijent nema nikakve simptome. Rana dijagnoza DMD je veoma značajna, posebno u situacijama kada postoje odgovarajuće genske mutacije koje mogu da se leče, jer je dobra prognoza bolesti i moguće izlečenje moguće samo u slučaju pravovremene dijagnoze i ranog započinjanja terapije.

Ključne reči: Dišenova mišićna distrofija, rani uzrast, modifikujuća terapija

INCIDENCE OF NONSPECIFIC ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN WITH MEFV MUTATIONS AND R202Q POLYMORPHISM IN SERBIAN POPULATION

Jelena Milenkovic¹, Dijana Stojanovic¹, Branka Djordjevic², Maja Nikolic³, Maja Milojkovic¹

¹ Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine University of Nis, Nis, Serbia

² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine University of Nis, Nis, Serbia

³ Department of Social medicine and hygiene with medical ecology, Faculty of Medicine University of Nis, Nis, Serbia

E-mail: jelenaradovic982@gmail.com

Introduction: The Mediterranean fever gene (MEFV) codes for protein pyrin, involved in the regulation of inflammation. The MEFV gene mutations are found in monogenetic and multifactorial autoinflammatory syndromes where they predispose to a proinflammatory state.

Aim: The aim of this study was to determine incidence of nonspecific abdominal pain in children with MEFV mutations or R202Q polymorphism in Serbian population.

Methods: One hundred participants were enrolled and their DNA was isolated from peripheral blood, at the Center for Biomedical Research in Nis, Serbia. The gene sequencing was carried out using the ABI PRISM 310 automated sequencer (PE Applied Biosystems, USA), at the University Children's Hospital Ljubljana, Slovenia. Data about health history were obtained by using EUROFEVER questionnaire and medical records.

Results: Out of the 100 sequenced DNA samples 11% had heterozygous MEFV gene mutations, 5% K695R/N and 6% E148Q/N mutation, while R202Q homozygous polymorphism was found in 10% of healthy individuals and 45% were heterozygous. All subjects with the mutations or polymorphism reported a higher frequency of diffuse abdominal pain ($p=0.017$ and $p=0.009$), without determined cause, compared to the subjects without MEFV alteration. They also had significantly more episodes of fever of unknown origin ($p=0.027$). Peritonitis was documented significantly more often in mutation carriers ($p=0.008$) and lymphadenopathy in R202Q homozygotes ($p=0.035$).

Conclusion: Although MEFV gene mutations are not recognized as a disease causing agent in Serbia our results confirm presence of mutation carriers in the population. Significantly higher incidence of nonspecific abdominal pain in MEFV mutation carriers and R202Q polymorphism homozygotes points to the potential influence of these alterations on serosal inflammation in the intestines.

Key words: periodic fever, Mediterranean fever gene, autoinflammation, abdominal pain

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE I TERAPIJE KOD DECE SA PRADER WILLI SINDROMOM – PRIKAZ SLUČAJA

Isidora Mihajlović¹, Milica Čekerevac¹, Tijana Veljković¹, Nevena Folić^{1,2}, Raša Medović^{1,2}, Marija Radovanović^{1,2}, Zoran Igrutinović^{1,2}, Biljana Vuletić^{1,2}, Slavica Marković^{1,2}

¹Pedijatrijska klinika UKC Kragujevac, Kragujevac

²Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

E-mail: drisidoramihajlovic@gmail.com

Uvod: Prader Willi sindrom - PWS, je retko složeno genetsko stanje nastalo usled gubitka funkcije gena dugog kraka 15. hromozoma očevog porekla. Odlikuju ga brojni klinički poremećaji koji nastupaju po posebnom vremenskom obrascu. U neonatalnom i odojačkom periodu je, uz facijalnu dizmorfiju, najupečatljivija teža hipotonija, koja neretko otežava gutanje i hranjenje. U detinjstvu se razvijaju hiperfagija i patološka gojaznost, poremećaji ponašanja i usporen psihomotorni razvoj, a u adultno doba poremećaji poput dijabetesa, hipogonadizma, psihijatrijskih bolesti. Dijagnoza se potvrđuje genetskim testiranjem, a okosnicu multidisciplinarne terapije čini primena hormona rasta.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj devojčice uzrasta 2,5 god, rođene u terminu, sa PM 2900g, AS 9, u koje je zbog razvoja teške hipotonije u 18. danu života učinjeno molekurano genetsko ispitivanje evidentiralo deleciju na paternalnom hromozomu 15q11-13 čime je potvrđena dijagnoza PWS. Nakon dijagnoze je sproveden intenzivan somatopedski tretman, a endokrinološko ispitivanje je pokazalo težak deficit hormona rasta i centralni hipotiroidizam, pa je započeta supstitucija l- tiroksinom. Kako je sumnja na postojanje opstruktivne apneje u snu-OSA, bila potvrđena tek nakon velikog kašnjenja otorinolaringološkog i pulmološkog ispitivanja i polisomnografije, zbog pandemije Covida19, nakon tonziloadenoidektomije u 3. godini u terapiju je uveden rhGH.

Zaključak: Iako rana dijagnoza i uvođenje terapije imaju višestruke benefite u rastu, fizičkom i mentalnom razvoju osobasa PWS, on se često kasno ili uopšte ne dijagnostikuje. Na njega treba sumnjati u sve odojčadi sa težom hipotonijom, kao i u sve gojazne dece sa dizmorfijom, kašnjenjem u psihomotornom razvoju i poremećajima ponašanja. Dodatni razlog nepotrebnog kašnjenja u tretmanu u naše pacijentkinje bila je pandemija Covida19.

Ključne reči: hormon rasta, rhGH, Prader Willi sy, neonatalna hipotonija, hiperfagija, gojaznost

ZNAČAJ DOPUNSKE NEURORADIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE U DEČAKA SA GLAVOBOLJOM - prikaz slučaja

Milica Čekerevac¹, Slobodan Obradović², Marija Radovanović¹, Zoran Igrutinović^{1,2}, Biljana Vuletić^{1,2}, Raša Medović^{1,2}, Nevena Folić^{1,2}, Isidora Mihajlović¹, Tijana Veljković¹, Slavica Marković^{1,2}

¹ Pedijatrijska klinika UKC Kragujevac, Kragujevac

² Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

Email: milicacekerevac@gmail.com

Uvod: Glavobolje kao simptom bola u licu, glavi ili vratu srećemo u 25% mlađe dece i 75% adolescenata. Klasifikuju se u više od 150 primarnih i sekundarnih tipova. Dok su primarne glavobolje benigne, ponavljajuće glavobolje koje nisu uzrokovane osnovnom bolešću, sekundarne glavobolje mogu biti simptom brojnih i često ozbiljnih bolesti.

Prikazujemo značaj dopunske neuroradiološke dijagnostike u diferencijalnoj dijagnozi glavobolje u dečaka sa dijagnostikovanim hipopituitarizmom i cistom Ratke-ovog špaga na MR selarne regije.

Prikaz slučaja: Dečak uzrasta 11 god i 7/12 meseci je ispitivan zbog pojave izolovanih, učestalih glavobolja u čeonom predelu. Glavobolje su se javljale kratkotrajno i gotovo svakodnevno u jutarnjim časovima, slabo su reagovala na analgetike i obično spontano prestajale. Nakon urednog oftalmološkog, neurološkog i otorinolaringološkog nalaza, na učinjenom MR pregledu je viđena cistična promena u pars intermedia hipofize opisana kao cista Ratke-ovog špaga. Kako mu je evidentiran nizak rast, učinjeni dinamski testovi (glukagonski i insulinski) su pokazali deficit hormona rasta i sekundarni hipokorticism, a isključeni su sekundarni hipogonadizam i hipotireoidizam. Dečak je na supstitucionoj terapiji hrGH i hidrokortizonom. Na ponovljenom MR pregledu nakon 6 meseci opisana promena je manjih dimenzija, a isti nalaz je stacionaran i nakon godinu dana. Dečak ima zadovoljavajući prirast u TV, ali su mu hronične glavobolje i dalje prisutne.

Zaključak: Iako se kod dece sa niskorizičnim, ponavljajućim glavoboljama bez drugih kliničkih simptoma ne preporučuje dodatna dijagnostika ni neuroimaging, svakako je sigurnija opcija uraditi dopunska neuroradiološka ispitivanja.

Ključne reči: glavobolja, hipopituitarizam, cista Ratke-ovog špaga

BEHČETOVA BOLEST U DEČIJEM UZRASTU – PRIKAZ SLUČAJA

**Tijana Veljković¹, Raša Medović^{1,2}, Zoran Igrutinović^{1,2}, Biljana Vuletić^{1,2}, Slavica Marković^{1,2},
Zorica Rašković¹, Isidora Mihajlović¹, Milica Čekerevac¹**

¹Pedijatrijska klinika UKC Kragujevac, Kragujevac, Republika Srbija

²Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Republika Srbija

E-mail: tijanaveljkovic96@gmail.com

Uvod: Behčetova bolest (maligna aftoza) je hronični rekurentni autoinflamatorni vaskulitis, za koju ne postoji patognomonični dijagnostički test. Dominantne manifestacije su brojne rekurentne oralne i/ili genitalne aftozne ulceracije, ali se mogu javiti i brojne druge sistemske manifestacije (okularne, neurološke, kožne, gastroenterološke, srčane). Najčešće se klinički ispoljava između treće i četvrte decenije života. U pedijatrijskoj populaciji se javlja sa prevalencom oko 10%, dominantno kod dečaka. Oko 50-70% pacijenata sa Behčetovom bolešću ima pozitivan HLA B51, do 80% pozitivan patergijski test.

Predstavljamo dva slučaja Behčetove bolesti kod pacijentkinja uzrasta 8 i 17 godina, sa pozitivnim odgovorom na imunosupresivnu terapiju.

Prikaz slučaja: Devojčica uzrasta 8 godina sa recidivantnom pojavom, 1-2 puta mesečno, multilokularnih (1-5), dubokih, bolnih aftoznih promena u usnoj duplji, koje su otežavale normalnu ishranu. Adolescentkinja uzrasta 17 godina sa aknama na seboroičnim predelima i recidivantnim manjim aftama uglavnom na bukalnoj sluznici. Kod obe pacijentkinje promene su trajale oko 5 godina, obe su astenične konstitucije, aftozne promene su slabo reagovala na primenjenu lokalnu terapiju i kod obe je registrovano postojanje sideropenijske anemije koja ne reaguje na preparate gvožđa. Sprovedenim ispitivanjem isključena je mogućnost postojanja inflamatorne bolesti creva, imunodeficijencije ili infektivne bolesti. Kompletan oftalmološki, neurološki i kardiološki nalazi bili su uredni. Patohistološkim pregledom biopata aftoznih promena dobijen je nespecifični zapaljenski infiltrat. Obe pacijentkinje su bile bez genitalnih ulceracija, ali je kod adolescentkinje verifikovana folikularna cista jajnika. Obe pacijentkinje su imale pozitivan patergijski test i kod obe je genetskim ispitivanjem ustanovljena pozitivnost na HLA B51. U oba slučaja postavili smo dijagnozu Behcetove bolesti na osnovu ispunjenja ICBD kriterijuma iz 2014. godine (score ≥ 4). Na sistemsku kortikosteroidnu terapiju (Prednizon 2mg/kgTM) tokom 2 nedelje sa postepenim smanjenjem doze dolazi do potpune regresije promena. Nakon toga nastavljena je terapija Kolhicinom 0,5mg dnevno i obe su u stabilnoj remisiji poslednjih 6 meseci.

Zaključak: Cilj našeg rada je da prikazemo da kod postojanja oralnih aftoznih promena u dečijem uzrastu treba misliti i na Behčetovu bolest kao i na značaj genetskog testiranja i patergijskog testa za potvrdu dijagnoze.

Ključne reči: Behčetova bolest, oralne afte, ICBD kriterijumi

WHAT INFLUENCES THE DECISION OF FUTURE PHYSICIANS TO RECOMMEND THE HPV VACCINE?

Smiljana Cvjetković¹, Ognjen Krčmar¹, Halla Hachemi¹, Ognjen Đurđević¹

¹ Department of Humanities, Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia

E-mail: ognjenkrmar@gmail.com

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is a common sexually transmitted infection associated with significant morbidity and mortality in both men and women. The newly introduced 9-valent HPV vaccine showed potential protection against cervical cancer up to 90%. Medical doctors are essential and most trusted source of information regarding vaccination, indicating the importance of gaining insight into vaccination attitudes and professional behavior among future physicians.

Aim: The aim was to evaluate medical students and their knowledge and attitudes towards vaccination because they are going to be future physicians that will or will not recommend vaccination to their patients and hence, influence parents and their children.

Material and methods: Using online questionnaire and convenience sampling, data were obtained from 359 medical students attending University of Belgrade School of Medicine, 282 females and 77 males. The comprehensive instrument included socio-demographic questionnaire, test of knowledge regarding HPV vaccination, Attitudes towards HPV vaccination scale, an item assessing HPV vaccination counseling behavior, Rational-Experiential Inventory, and Emotions towards HPV vaccination scale. Multiple linear regression was employed.

Results: Medical students with higher knowledge about the HPV vaccine were more likely to recommend parents to vaccinate their children ($\beta=0.12$, $p<0.05$). Students who are more inclined to form an opinion without engaging in the process of analytical thinking ($\beta=-0.11$, $p<0.05$) and have a stronger negative emotions towards vaccination were less prone to give vaccine recommendations ($\beta=-0.37$, $p<0.05$).

Conclusion: Although knowledge about HPV vaccine is an important determinant of professional behavior in future physicians, yet, it is largely determined by some additional factors such as thinking style and affect heuristics. In order to overcome the traps of intuitive thinking and counter the negative impact of emotions, it is necessary to develop and implement new teaching strategies. In this sense, the creation of a curriculum for medical students emphasizing the development of critical thinking is of key importance.

Key words: intuitive thinking, affect heuristics, HPV vaccine, medical students

SERRATED LEZIJE KAO PREKURSORI MUCINOZNIH NEOPLAZMI U APENDIKSU

Autor: Nikola Stevanović, Andrija Vučić
Mentor: Doc. dr Ivan Ilić

Katedra za patologiju, Medicinski Fakultet Univerziteta u Nišu

E-mail: nikolastevanovic1998@gmail.com

Uvod: Mucinozne neoplazme apendiksa su neoplazme koje karakteriše proliferacija mucinoznog epitela sa ekstracelularnim mucinom i potiskivanjem ivica tumora. Mucinozne neoplazme apendiksa (AMN) su retki tumori koji čine manje od 1% svih karcinoma.

Cilj rada: Formirati najcelishodniju mikromorfološku analizu mucinoznih neoplazmi apendiksa. Utvrditi morfološke karakteristike mucinoznih neoplazmi apendiksa, utvrditi incidenciju patoloških promena prema polu i analizirati morfološke karakteristike LAMN promena u apendiksu. Utvrditi zastupljenost ćelijske atipije u uzorcima LAMN-a apendiksa i prisustvo tumorskih ćelija i tip kod pacijenata sa LAMN.

Materijali i metode: Istraživanje je sprovedeno na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Studija je dizajnirana kao retrospektivna analiza patohistopatoloških preparata pacijenata kojima je postavljena dijagnoza mucinozne neoplazme apendiksa analizom bioptata nakon hirurške terapije u periodu od januara 2021. do maja 2021. godine. Studija je obuhvtila 194 pacijenta, starosti od 14 do 89 godina, prosečne starosti 68 godina.

Rezultati: Tokom istraživanja obrađeni su podaci 194 pacijenta, od toga 68 žena (35,05%) i 126 muškaraca (64,95%) starosti od 14 do 89 godina, prosečne starosti 68 godina. Broj pacijenata sa potvrđenim LAMN u odnosu na sve analizirane preparate je 5 (5,65%) prosečne starosti 66 godina od ukupno 194 preparata koji su obrađeni. Više od polovine pacijenata kojima je dijagnostikovana promena u apendiksu su muškarci (64,95%). Depoziti mucina koji su prisutni na serozi apendiksa u vidu "jezerca" često su pristuni kod pacijenata sa LAMN (4 od 5 pacijenata), kao i postojanje hiperplazije limfnih nodusa (3 od 5 pacijenata), dok je lokalna i regionalna diseminacija ređa (1 od 5 pacijenata). Celularna atipija je prisutna kod 5 pacijenta u uzorku. KI-67 proliferacijski indeks se može smatrati prognostičkim markerom peritonealne diseminacije LAMN-a.

Zaključak: Mucinozne neoplazme apendiksa su heterogena grupa tumora sa rastućom incidencijom. Lečenje se zasniva na stadijumu i histologiji.

Ključne reči: serrated, lezija, prekursori, neoplazma, apendiks, mucinozne, stadijum

KNJIGA APSTRAKATA

4-6. NOVEMBAR 2022.

DIVČIBARE



**UDRUŽENJE ZA PREVENTIVNU
PEDIJATRIJU SRBIJE**

**Simpozijum „Multidisciplinarni pristup u ranom otkrivanju
i lečenju retkih i imunski posredovanih bolesti“**

ISBN 978-86-81228-02-9

retkebolesti.preventivnapedijatrija.rs