

Sindrom aktivacije makrofaga

Kronja, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:010817>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Kronja

Sindrom aktivacije makrofaga

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za pedijatriju, Zavod za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Marije Jelušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SADRŽAJ RADA:

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD

3.1. Sustavni juvenilni idiopatski artritis (sJIA)

3.2. Sindrom aktivacije makrofaga (MAS)

3.3. Epidemiologija

3.4. Etiologija i patogeneza

3.5. Klinička slika

3.6. Dijagnoza i liječenje

4. CILJEVI RADA

5. ISPITANICI I METODE

5.1. Laboratorijske pretrage

6. REZULTATI

7. RASPRAVA

8. ZAKLJUČAK

9. ZAHVALE

10. LITERATURA

11. ŽIVOTOPIS

1. SAŽETAK

SINDROM AKTIVACIJE MAKROFAGA, MATEA KRONJA

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) je životno ugrožavajuća komplikacija reumatske bolesti koja se najčešće pojavljuje u pojedinaca sa sustavnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA). MAS je karakteriziran visoko stimuliranim ali neučinkovitim imunološkim odgovorom što dovodi do prekomjerne proizvodnje citokina i hemofagocitoze. Cilj našeg istraživanja bio je analizirati preliminarne kriterije za dijagnosticiranje MAS-a u bolesnika sa sJIA-om iz 2014. te ih usporediti s kriterijima koji su se do tada koristili za dijagnosticiranje MAS-a iz 2005., kao i s kriterijima za dijagnosticiranje HLH iz 2004., koji su prvi korišteni u tu svrhu. U istraživanje su uključena djeca u dobi od 1 do 18 godina kojima je u razdoblju od 2009. do 2014. godine u Klinici za pedijatriju, Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb dijagnosticiran sJIA prema ILAR kriterijima. Sustavni JIA je dijagnosticiran u 30-tero djece, 11

djevojčica i 19 dječaka. Prosječna dob pri dijagnozi sustavnog JIA bila je (\pm SD) 8.51 ± 5.65 . Osam bolesnika (26,6%) imalo je relaps bolesti. Prema preliminarnim kriterijima iz 2005., MAS-a je razvilo 6 (20%) bolesnika sa sJIA-om i to četvero bolesnika pri postavljanju dijagnoze sJIA, a dva u relapsu bolesti. Uzimajući u obzir kriterije iz 2014. godine, MAS razvilo njih 4 (13%), dva bolesnika pri postavljanju dijagnoze sJIA, a dva u relapsu bolesti. Niti jedan bolesnik nije zadovoljio kriterije za HLH iz 2004. Zaključno, prevalencija MAS-a u bolesnika sa sJIA se razlikovala s obzirom na korištene kriterije i nešto je veća u usporedbi s literaturnim podacima. Klinička prezentacija se nije značajnije razlikovala u usporedbi s literaturom. S obzirom da ne postoji jedinstveni parametar za pravovremeno prepoznavanje MAS-a, ispravno postavljena dijagnoza znatno ovisi o iskustvu kliničara, te pažljivom praćenju relativnog pada u laboratorijskim vrijednostima. Odgađanje liječenja i čekanje razvoja pune kliničke slike moglo bi dovesti do potencijalno smrtnog ishoda.

Ključne riječi: sindrom aktivacije makrofaga, sustavni juvenilni idiopatski artritis (sJIA)

2. SUMMARY

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME, MATEA KRONJA

The term macrophage activation syndrome (MAS) describes a hyperinflammatory complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) caused by severe hypercytokinemia due to a dysregulated immune response. The aim of the present study was to compare the capacity of the HLH-2004 guidelines with the capacity of the MAS guidelines from 2005, and so with the preliminary ones from 2014 in order to differentiate systemic JIA-associated MAS from active systemic JIA without MAS. The study included 30 children aged 1-18 diagnosed with systemic juvenile idiopathic arthritis who were treated at the Department of Pediatrics, Division of Immunology and Rheumatology, University Hospital Center Zagreb, in the period from 2009 to 2014 year. Out of 30 patients diagnosed with systemic juvenile idiopathic arthritis there were eleven girls and nineteen boys. The mean age at onset of the sJIA was (\pm SD) 8,51 \pm 5,65 years. There were eight patients (26.6%) with the relaps of the disease. With the guidelines from 2005, MAS was diagnosed in 6

(20%) patients with sJIA. In four of them it occurred like the presenting manifestation of sJIA, and in the rest two it occurred during relaps. With the preliminary guidelines from 2014, MAS was diagnosed in 4 (13%) patients with sJIA. In two of them it occurred like the presenting manifestation of sJIA, and in the rest two it occurred during relaps. MAS was not diagnosed with the HLH-2004 guidelines. In conclusion, due to the use of different diagnostic guidelines we found a difference in prevalence of MAS. It was slight higher in comparison to available studies, while other researched features, such as clinical characteristics, were similar. Early recognition of MAS is often challenging as there is no single pathognomonic clinical or laboratory parameter, and is most commonly raised by clinical expert opinion and detection of subtle laboratory alterations. MAS remains a serious condition, which underscores the importance of well-established criteria that aid in making a timely diagnosis before the occurrence of full-blown clinical picture.

Key words: macrophage activation syndrome (MAS), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA)

3. UVOD

3.1. Sustavni juvenilni idiopatski artritis (sJIA)

Prijašni nazivi za sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa bili su Stillova bolest ili subsepsis allergica Wissler. Za taj tip bolesti je karakteristično da se podjednako javlja kod djevojčica i dječaka, najčešće između druge i šeste godine života. Od ovog tipa JIA boluje približno 10 na 100 000 djece (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Bolest započinje karakterističnom visokom temperaturom intermitentnog tipa (do 39C) sa predvidivim jednodnevnim ili dvodnevnim "peakovima" temperature, uz brzi povrat na normalu. Prilikom nastupa bolesti artritis najčešće nije prisutan, pa je za postavljanje moguće dijagnoze potrebno isključiti ostale uzroke istih simptoma kao što su primjerice sepsa i malignitet. Prema ILAR kriterijima, dijagnoza se postavlja na osnovu artritisa koji je udružen ili kojem prethodi intermitentna vrućica u trajanju od najmanje dva tjedna te barem jedan od sljedećih simptoma (Tablica 1), (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014); mrljasti ili makulopapulozni osip (makule veličine 2 do 5mm) koji ne svrbi, svijetloružičaste je boje, često tamniji i izraženiji u febrilitetu, nikada nije purpuričan. Većinom zahvaća

vrat i gornje ekstremitete, a može se proširiti i na ostale dijelove tijela, često migrira i regredira unutar nekoliko sati ne ostavljajući rezidualne promjene na koži. Što je dijete teže sustavno bolesno, to osip dulje perzistira i može se ponovno pojaviti pri svakoj egzacerbaciji bolesti; splenomegalija ili hepatomegalija; generalizirana limfadenopatija; serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis), (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Bolest se očituje teškim općim i izvanzglobnim simptomima. Djeca su febrilna, anemična, umorna, klonula, smanjenog apetita te s bolovima u mišićima i abdomenu. Simptomi se intenziviraju s porastom vrućice, nerijetko su toliko izraženi na samom početku bolesti da prikriju simptome artritisa, međutim, kod 10% djece se artritis pojavi tek naknadno (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Interval pojave artritisa je različit, od nekoliko tjedana, mjeseci ili čak godina. U literaturi su opisani i slučajevi gdje se artritis pojavio 10 godina nakon prvih općih simptoma (Akduman et al, 1997; Oen K et al, 2000).

Diferencijalna dijagnoza sustavnog JIA može biti vrlo široka, osobito u početnim stadijima bolesti (Tablica 2), (Ravelli A, Martini A, 2007). U bolesnika kod kojih opći, izvanzglobni simptomi prethode razvoju artritisa, definitivna dijagnoza ne

može se postaviti sve dok ne budu zahvaćeni i zglobovi. Artritis je obično poliarтикуlaran, simetričan i vrlo destruktivan.

Sustavni tip bolesti je vrlo različit s obzirom na tijek i ishod. Približno 40% bolesnika ima monociklički tijek bolesti i unutar dvije do četiri godine se u potpunosti oporavi. Tijek bolesti može biti i policiklički kojeg karakteriziraju relapsi u vidu sustavnih simptoma s blagim artritismom ili se radi o perzistentnom destruktivnom artritisu koji se još više očituje nakon smirivanja sustavnih simptoma bolesti (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Kliničke studije provedene u zadnjih 30 godina pokazale su da više od 30% djece ima perzistentni tijek bolesti karakteriziran progresivnim zahvaćanjem sve većeg broja zglobova i teškom ometenosti bolesnika (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Smrtnost je ispod 1% u Europi (najčešće zbog amiloidoze), odnosno manje od 0.5% u Sjevernoj Americi (infekcije kao posljedica dugotrajne terapije s kortikosteroidima), (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Približno 5 do 8% djece razvije životno ugrožavajuću komplikaciju, poznatu kao sindrom aktivacije makrofaga (Sawhney S, Woo P, Murray KJ, 2001).

Prema ACR 2011. smjernicama, sustavni artritis sa prisutnim sustavnim znakovima

bolesti, ali bez aktivnog artritisa i MD global manjim od 7, započinjemo liječenjem NSAID-om te nakon dva tjedna uvodimo kortikosteroide ako je i dalje prisutan febrilitet, ili odmah sustavnom primjenom kortikosteroida u slučaju MD global većim od 7, sa ili bez prisutnih loših prognostičkih čimbenika. Ako je tijekom terapije kortikosteroidima i dalje prisutan febrilitet u terapiju uvodimo anti-ILRa (anakinru), (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Prema ACR 2011. smjernicama, sustavni artritis s aktivnim artritismom, ali bez sustavnih znakova bolesti započinjemo liječenjem NSAID-om uz intraartikularnu aplikaciju kortikosteroida. Ako nakon mjesec dana ne postignemo zadovoljavajući klinički odgovor u terapiju uvodimo metotreksat te po potrebi nastavljamo s NSAID-om i intraartikularnim kortikosteroidima. U slučaju da je tri mjeseca po terapiji bolest i dalje aktivna u terapiju uvodimo anti-TNF ili anakinru (ako nemamo odgovor možemo zamijeniti anti-TNF pripravak s anakinrom i obrnuto). Ako je nakon 4 mjeseca anti-TNF terapije bolest i dalje umjereno do visoko aktivna u terapiju se uvodi abatacept (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Komplikacije liječenja sustavnog JIA najčešće uključuju gastrointestinalne

nuspojave kod dugotrajne primjene nesteroidnih antireumatika i kortikosteroida u vidu erozivnog gastritisa ili pojave ulkusa. Zbog toga je poželjno, kod bolesnika koji anamnestički već imaju želučane tegobe, preventivno davati antagoniste H₂ receptora ili blokatore protonske pumpe ili umjesto standardnih antireumatika uključiti selektivne COX-2 inhibitore (Needleman P, Isakson PC, 1997). Nesteroidni antireumatici i citotoksični lijekovi, kao i bolest-modificirajuća terapija mogu dovesti i do oštećenja jetre ili bubrega, te promjena u krvnoj slici, zbog čega treba redovito pratiti laboratorijske parametre funkcije tih organa i dozu ili kombinaciju tih lijekova prilagoditi svakom bolesniku posebno (Laxer RM, Gazarian M, 2001). Primjena salicilata u djece s JIA i virusnom infekcijom, osobito influencom, zahtijeva posebnu pozornost, budući da postoji značajna poveznica s razvojem Reyeovog sindroma. Imunosupresivna terapija JIA koja uključuje kortikosteroide, citotoksične i biološke lijekove ima za posljedicu i veću sklonost infekcijama, od kojih neke mogu biti i fatalne (Cannella A, O'Dell J, 2002). Svaka sumnja na infekciju zahtijeva uzimanje bakterioloških uzoraka i empirijsko davanje antibiotske terapije. Prije primjene biološke terapije treba svakako isključiti aktivnu tuberkulozu ili

težu bakterijsku infekciju. Kortikosteroidna terapija uz gore navedene nuspojave nosi i rizik od porasta krvnog tlaka, te bolesnike koji primaju visoke doze ovih lijekova treba podvrgnuti svakodnevnom mjerenju tlaka. Osim toga povremeno treba bolesnicima na kortikosteroidnoj terapiji kontrolirati i glikemiju, budući da može doći do pojave steroidnog dijabetesa, što treba na vrijeme prepoznati i liječiti. Dugotrajno praćenje bolesnika sa sustavnim JIAom koji su primali citotoksične lijekove i biološku terapiju pokazalo je i veću učestalost pojave malignih bolesti.

Sustavni juvenilni idiopatski artritis kao kronična bolest neminovno utječe i na djetetovu cjelokupnu kvalitetu života, obitelj, okolinu, odnose, psihofizički i psihosocijalni razvoj (Peterson LS et al, 1997; Packham JC et al, 2002; Routh DK, 2003; LeBovidge JS et al, 2003; Pless IB et al, 1993). Poznavanje tijeka bolesti i mogućeg krajnjeg ishoda bitno je kako bi se donijele najbolje moguće odluke vezane uz izbor terapije, sprječavanje oštećenja zglobova i drugih organa koji također mogu biti zahvaćeni upalom, kako bi se izbjegao nastanak deformacija i bilo kakvih drugih poteškoća koje narušavaju kvalitetu života.

Tablica 1. Najčešće diferencijalne dijagnoze sustavnog juvenilnog idiopatskog artritisa.

| INFEKCIJA | MALIGNITET | BOLESTI VEZIVNOG TKIVA | OSTALO |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Septikemija | Leukemija | Sistemski eritematozni lupus | Reumatska groznica |
| Bakterijski endokarditis | Limfom | Kawasakijev sindrom | Upalna bolest crijeva |
| Bruceloza | Neuroblastom | Poliarteritis | Kastlemanova bolest |
| Tifusna groznica | | | Autoinflamatorni sindromi |
| Lišmenioza | | | |
| Virusna infekcija | | | |

Preuzeto i preuređeno iz Ravelli A, Martini A, 2007

Tablica 2. ILAR dijagnostički kriteriji za sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa

| |
|--|
| Artritisu udružen s intermitentnom vrućicom u trajanju od najmanje 2 tjedna te barem jedan od sljedećih simptoma: |
| mrljasti ili makulopapulozni osip |
| splenomegalija ili hepatomegalija |
| generalizirana limfadenopatija |
| serozitis |
| Isključni kriteriji: |
| pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza na psorijazu u prvom koljenu |
| pojava artritisa u dječaka nakon 6. godine s pozitivnim HLA-B27 antigenom |
| ankilozantni spondilitis, entezitisu pridružen artritis, sakroileitis s upalnim crijevnim bolestima, Reiterov sindrom, ili akutni prednji uveitis, ili pozitivna obiteljska namneza na jednu od ovih bolesti u prvom koljenu |
| pozitivan reumatoidni faktor (IgM RF) namjanje u dva mjerenja u razmaku od tri mjeseca |

ILAR: Međunarodna liga reumatoloških udruženja, RF: reumatoidni faktor

3.2. Sindrom aktivacije makrofaga (MAS)

Sindrom aktivacije makrofaga je životno ugrožavajuća komplikacija reumatske bolesti koja se zbog nepoznatih razloga češće pojavljuje u pojedinaca sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritismom (sJIA), (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). MAS je karakteriziran visoko stimuliranim ali neučinkovitim imunološkim odgovorom što se očituje prekomjernom aktivacijom i proliferacijom T limfocita i makrofaga koja dovodi do prekomjerne proizvodnje citokina i hemofagocitoze (Grom AA, Mellins ED,2010; Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P,2004; Prieur AM, Stephan JL,1994; Ravelli A,2002). Ovaj sindrom je klinički obilježen diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom s mikrotrombozama, citopenijom, zatajenjem jetre, encefalopatijom s konvulzivnim napadima i poremećajem stanja svijesti (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Patognomonično obilježje MAS-a su histiociti koji fagocitiraju hematopoetske elemente u koštanoj srži ali isto tako mogu infiltrirati bilo koji organ u tijelu (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Trenutna klasifikacija MAS-a je neprecizna, djelomično zbog nedovoljno razjašnjene patogeneze koja se uvelike

preklapa s bolestima histiocita, posebno s hemofagocitnom limfohistiocitozom (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Histiocitoze su heterogena skupina bolesti nepoznate etiologije, a s obzirom na vrstu imunoloških stanica koje proliferiraju i/ili nakupljaju se dijelimo ih na one povezane s dendritičkim stanicama, na one koje su povezane s makrofazima te na maligne histiocitoze (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). HLH pripada skupini bolesti povezanih s poremećajem makrofaga a postoje dva glavna tipa, nasljedne i stečene (prema Janka, 2005. godina), (Tablica 3). MAS spada pod stečene oblike hemofagocitne limfohistiocitoze, te je usko povezan s reumatskim bolestima (Athreya BH,2002; Ramanan AV, Schneider R,2003).

3.2. Epidemiologija

Iako je razmotren kao rijetka komplikacija, MAS je vjerojatno češći nego što se mislilo. U retrospektivnoj studiji iz tercijarne skrbi, razvilo ga je 7 od 103 djece (6,7 %) s dijagnozom sJIA u razdoblju od 20 godina (Prieur AM, Stephan JL,1994).

Najčešće se javlja u sklopu sustavnog oblika JIA, ali i sustavnog eritemskog lupusa (Ravelli A, Viola S, De Benedetti

F, Magni-Manzoni S, Tzialla C, Martini A,2001; McCann LJ, Hasson N, Pilkington CA,2006), Kawasakijske bolesti (Muisse A, Tallett SE, Silverman ED,2003) i juvenilnog dermatomiozitisa. U većine bolesnika razvije se tijekom osnovne reumatske bolesti, najčešće u njejoj ranoj fazi ili kao inicijalni simptom bolesti (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Zabilježen je slučaj MAS-a i nakon 14 godina od dijagnoze osnovne bolesti (Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, et al,2001). Javlja se s podjednako učestalošću kod djevojčica i dječaka, bez rasne i dobne dominacije, te se može razviti u bilo kojoj dobi (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

3.3. Etiologija i patogeneza

Uzrok MAS-a je nepoznat, ali se može povezati s promjenom terapije osnovne bolesti (soli zlata, metotreksat i sulfasalazin) ili s interkurentnom virusnom infekcijom, no u većine bolesnika nastaje spontano, bez jasnog povoda (Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A,2001). Zabilježene su epizode MAS-a nakon transplantacije koštane srži u bolesnika koji boluju od sustavnog JIA i koji su refrakterni na konvencionalnu terapiju (Cate R, Brinkman DM, van Rossum MA, et

al,2002; Wulffraat NM, Vastert B, Tyndall A,2005; Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, Robertson MJ, Schmidt K, Woolfrey AE,2006; Wedderburn LR, Abinun M, Palmer P, Foster HE,2003). Ipak, u većine bolesnika kao okidač za razvoj MAS-a djeluje pogoršanje osnovne reumatske bolesti.

Iako je patogeneza sindroma još uvijek slabo razjašnjena, u literaturi su predložena dva moguća objašnjenja. Jedno od njih se odnosi na nesposobnost NK stanica i citotoksičnih T limfocita u uništavanju stanica inficiranih virusom koje kao takve postaju izvorom antigene stimulacije. Takva produljena izloženost antigenima dovodi do trajne aktivacije i proliferacije T limfocita koji proizvode citokine i stimuliraju makrofage (Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, Robertson MJ, Schmidt K, Woolfrey AE,2006; Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P,2004). Prema drugoj hipotezi smatra se da dolazi do izostanka apoptotičkog signala koji odašilju citotoksične stanice u svrhu odstranjenja aktiviranih makrofaga i T limfocita. U oba slučaja insuficijencija citotoksičnih stanica dovodi do perzistentne aktivacije citotoksičnih limfocita i makrofaga te proizvodnje proupalnih citokina kao što su IFN- γ , TNF- α , IL 6, IL 10 i M-CSF (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Naposljetku

makrofazi infiltriraju sva tkiva i dovode do tkivne nekroze te zatajenja organa.

Novija istraživanja ukazuju kako je u bolesnika koji boluju od MAS-a aktivnost NK stanica i citotoksičnih CD8 +T limfocita izrazito niska, što je najčešće posljedica mutacije gena koji kodira perforin (Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A,2003). Perforin je protein kojeg citotoksične stanice koriste kako bi inducirale apoptozu ciljnih stanica (tumorskih stanica, stanica inficiranih virusima). Osim ove mutacije, u određenog dijela bolesnika pronađena je mutacija MUNC 13-4 gena (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Taj gen sintetizira protein koji je važan za otpuštanje perforina iz citotoksične stanice kako bi došao u kontakt s ciljnom stanicom. Dakle, kod ove mutacije ciljne stanice proizvode dovoljnu količinu perforina, međutim ipak ne mogu uništiti ciljne stanice jer se perforin ne može otpustiti. Kao posljedica insuficijentne aktivnosti citolitičkih stanica dolazi do njihove prekomjerne proliferacije i aktivacije te proizvodnje proupalnih citokina (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). S manjen apsolutni broj NK stanica ili smanjenje citolitičke aktivnosti NK stanica, mogu biti metode razlikovanje pacijenata sa sustavnim JIA od pacijenata s drugim oblicima juvenilnog idiopatskog

artritis (Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A,2005; Wouters CH, Ceuppens JL, Stevens EA,2002).

3.4. Klinička slika

MAS se najčešće prezentira kao akutno stanje koje može biti dramatično. U tipičnom slučaju bolesnik postaje akutno bolestan sa razvojem perzistentne kontinuirane visoke vrućice, citopenije, limfadenopatije te hepatosplenomegalije uz jetrenu insuficijenciju (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). Dolazi do porasta jetrenih enzima uz blažu hiperamonijemiju, hipertrigliceridemiju i hipoalbuminemiju. Bolesnici imaju poremećaj koagulacije uz produljeno protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vrijeme, niske vrijednosti fibrinogena te povišene fibrinske produkte razgradnje (d-dimeri) i niske vrijednosti faktora koagulacije ovisne o vitaminu K. Posljedično mogu imati purpuru, hematome i krvarenja u sluznicu (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

U djece s postavljenom dijagnozom sustavnog tipa JIA ponovna pojava febriliteta može ukazivati na egzacerbaciju osnovne bolesti, ali i na infekciju kao moguću komplikaciju imunosupresivne

terapije. Ipak, za MAS je karakteristična febrilna kontinua za razliku od remitirajuće vrućice sa pikovima visoke temperature koja se može vidjeti kod sustavnog JIA (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Kod pacijenta koji razviju MAS paradoksalno može doći do stanovitog poboljšanja osnovne reumatske bolesti, odnosno do povlačenja znakova i simptoma artritisa te do pada vrijednosti sedimentacije eritrocita. Ovo posljednje vjerojatno nastaje zbog hipofibrinogenemije (Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al,2014).

Patognomonično obilježje bolesti može se vidjeti u punktatu koštane srži, gdje se vide dobro diferencirani makrofazi koji fagocitiraju hematopoetske stanice (Ravelli A,2002). Takve stanice mogu se naći u različitim organima, primjerice jetri i slezeni. Važan laboratorijski parametar jest i hiperferitinemija (> 10000 ng/ml), a značajan izvor feritina su makrofazi. Vrijednost feritina odgovara aktivnosti makrofaga. Zamijećena je dobra korelacija između razine feritina i odgovora na terapiju, pad vrijednosti feritina označava povoljni tijek MAS-a (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Klinička slika HLH, kao i MAS-a, posljedica je pojačanog upalnog odgovora uzrokovanoga hipersekrecijom upalnih citokina koje izlučuju aktivirani limfociti i makrofazi što infiltriraju sva tkiva, a to dovodi do tkivne nekroze i oštećenja organa. Upalni citokini odgovorni su za nastanak karakterističnih biljega za ovu bolest kao što su citopenija, koagulopatija i povišeni trigliceridi. Također je prisutna vrućica, hepatosplenomegalija, povišene vrijednosti jetrenih enzima, hiperferitinemija, hipofibrinogenemija kao i simptomi disfunkcije središnjeg živčanog sustava. Može doći i do oštećenja bubrega, srca i pluća, odnosno do multiorganskog zatajenja (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

3.5. Dijagnoza i liječenje

Iako se može dovesti u vezu s bilo kojom reumatskom bolesti, najčeće se javlja u sklopu sustavnog JIA (Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, Shakoory B, Grom AA, Cron RQ,2014). U bolesnika koji već imaju postavljenu dijagnozu sustavnog JIA, klinička slika MAS-a može imitirati egzacerbaciju osnovne bolesti ili infekciju kao moguću komplikaciju imunosupresivne terapije. Dijagnosticiranje MAS-a dodatno otežava i široka lepeza kliničke slike, koja se može kretati od akutnog i dramatičnog stanja s

brzim razvojem multiorganskog zatajenja do suptilnijeg stanja obilježenog samo blagim pogoršanjem osnovnih laboratorijskih vrijednosti (Sawhney S, Woo P, Murray K,2001). S obzirom da danas još uvijek ne postoje službeni kriteriji za postavljanje dijagnoze MAS-a, većina autora u svakodnevnoj praksi koriste kriterije za postavljanje dijagnoze hemofagocitne limfocitocitoze (Tablica 4), (Henter JI, Elinder G, Ost A,1991). Međutim, upotreba kriterija za HLH u bolesnika s MAS-om povezana je s nekoliko problema. Vodeći problem predstavlja potreba za punkcijom koštane srži. Ukoliko je nalaz negativan, što nije rijetkost u ranoj fazi bolesti, potrebno je učiniti i punkciju jetre, pluća ili limfnih čvorova. Punkcija je kontraindicirana u bolesnika s poremećajem koagulacije. Kako bi dodatno olakšali postavljanje dijagnoze, odnosno kako bi što prije posumnjali na MAS u bolesnika sa sustavnim tipom JIA, Ravelli i autori predložili su 2005. dodatne laboratorijske i kliničke kriterije bolesti koji su povezani s MAS-om (Tablica 5), (Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al,2005). Godine 2014. grupa eksperata pedijatrijskih reumatologa i pedijatrijskih hematologa predložila je nove kriterije za MAS koji su iste godine prikazani na kongresu Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju (Tablica 6), (Davi S,

Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al,2014.).

MAS treba brzo prepoznati, jer zahtijeva promptno liječenje pulsnom dozama metilprednizolona (30 mg/kg) kroz 3 dana, a nakon toga se nastavlja sa 2-3 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze. Međutim, zabilježeno je nekoliko fatalnih slučajeva čak i kod bolesnika liječenih visokim dozama kortikosteroida (Grom AA, Passo M,1996; Prieur AM, Stephan JL,1994; Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, et al,2001). Ako nema odgovora na kortikosteroide nakon 24/48 sati, u terapiju je potrebno uvesti ciklosporin A (Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, Magni-Manzoni S, Tziella C, Martini A,2001; Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM,1996; Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A,1996). U bolesnika koji su rezistentni na ranije spomenutu terapiju možemo dati antitimocitni globulin (ATG). ATG smanjuje broj CD4 i CD8 limfocita putem lize stanica ovisne o komplementu. Primjena biološke terapije je dvojbena s obzirom da je dosad pokazala kontradiktorne rezultate. Zabilježeno je nekoliko bolesnika koji su odgovorili na terapiju anti-TNFI (etanercept) pripravcima (Pralhad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA,2001), međutim, s druge strane opisani su

bolesnici koji su razvili MAS za vrijeme liječenja s anti-TNFI (Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA,2001; Ramanan AV, Schneider R,2003). Isto tako postoje bolesnici koji su pozitivno odgovorili na terapiju antagonistima receptora IL-1, ali također, postoje bolesnici koji boluju od sustavnog JIA koji su liječeni blokatorima IL-1, i koji

su tijekom tog liječenja razvili MAS (Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, et al,2005). Unatoč gore navedenom, danas se ipak preporučuje primjena blokatora IL-1, ponajprije antagonista receptora IL-1 (anakira) u liječenju bolesnika sa sustavnim JIA koji su razvili i MAS (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014).

Tablica 3. Klasifikacija hemofagocitne limfohistiocitoze (Janka 2005.)

| |
|---|
| 1. Nasljedne HLH |
| Familijarna HLH (Farquhar bolest) |
| Poznate nasljedne mutacije (perforin, munc 13-4, syntaxin 11) Nepoznate mutacije gena |
| Imunodeficijenti sindromi |
| Chediak Higashi sindrom Griscelli sindrom X-vezani limfoproliferativni sindrom (XLP) |
| 2. Stečena HLH |
| Vanjski činioci |
| Hemofagocitni sindrom potaknut infekcijama (IAHS) |
| Unutarnji činioci (oštećenje tkiva, prirodene greške metabolizma kao što je lizinurička intolerancija proteina i višestruki nedostatak sulfataza) |
| Reumatske bolesti |
| Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) |
| Maligne bolesti (pogotovo hemofagocitni sindrom udružen s limfomom (LAHS)) |

Tablica 4. Revidirani dijagnostički kriteriji za hemofagocitnu limfohistiocitozu (2004. godina)

| |
|--|
| 1. Molekularna dijagnostika bazirana na potvrđi specifičnih genskih mutacija PRF1 ili MUNC 13 |
| ili |
| 2. Klinička dijagnoza koja se bazira na sljedećim kliničkim kriterijima (barem 5 od dolje navedenih 8 kriterija mora biti zadovoljeno) |
| <ul style="list-style-type: none">a) Perzistentna vrućicab) Splenomegalijac) Citopenija koja uključuje barem dvije stanične loze<ul style="list-style-type: none">- Hemoglobin < 90 g/L (kod dojenčadi < 4 tjedna < 100 g/L)- Trombociti < $100 \times 10^9/L$- Neutrofili < $1.0 \times 10^9/L$d) Hipertrigliceridemija i/ili hipofibrinogenemija<ul style="list-style-type: none">- Trigliceridi natašte ≥ 3.0 mmol/L (i.e., ≥ 265 mg/dL)- Fibrinogen ≤ 1.5 g/Le) Hemofagocitoza u koštanoj srži, jetri, slezeni ili limfnim čvorovimaf) Feritin u serumu ≥ 500 mcg/L (i.e. 500 ng/ml)g) Niska ili odsutna aktivnost NK stanica (prema referentnim vrijednostima lokalnog laboratorija)h) Povišena serumska razina sIL2Rα (prema referentnim vrijednostima lokalnog laboratorija) |

Tablica 5. Dijagnostički kriteriji za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa (2005. godina)

| Laboratorijski kriteriji: | Vrijednosti: |
|---|---|
| Relativni pad broja trombocita | $\leq 262 \times 10^9 /L$ |
| Povišenje AST-a | $> 59 \text{ U/L}$ |
| Snižen broj leukocita | $\leq 4 \times 10^9 /L$ |
| Hipofibrinogenemija | $\leq 2.5 \text{ g/L}$ |
| Klinički kriteriji: | Manifestacije: |
| Disfunkcija središnjeg živčanog sustava | Iritabilnost, glavobolja, letargija, dezorijentacija, konvulzije, koma |
| Krvarenje | Ekhimoze, purpura, krvarenje sluznica |
| Hepatomegalija | $\geq 3 \text{ cm}$ ispod rebrenog luka |
| Histopatološki kriteriji: | Evidentna hemofagocitoza makrofaga u aspiratu koštane srži |
| Uvjet za postavljanje dijagnoze: | Za postavljanje dijagnoze MAS-a moraju biti zadovoljena 2 ili više laboratorijskih kriterija, odnosno bilo koja dva ili više kliničkih i/ili laboratorijskih kriterija; aspirat koštane srži koji dokazuje hemofagocitozu potreban je u dvojbenih slučajevima |

Tablica 6. Preliminarni dijagnostički kriteriji za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa (2014. godina)

| | |
|---|---------------------------|
| <p>Febrilni pacijent s već poznatim ili sa sumnjom na sustavni JIA klasificiramo kao sindrom aktivacije makrofaga ako pacijent ima:</p> <p>Feritin > 700 ng/L</p> | |
| <p>I barem 2 od 4 ispod navedena kriterija:</p> | |
| Laboratorijski kriteriji: | Vrijednost |
| Relativni pad broja trombocita | $\leq 180 \times 10^9 /L$ |
| Povišenje AST-a | > 50 U/L |
| Hipertrigliceridemija | > 1.8 mmol/L |
| Hipofibrinogenemija | $\leq 3.6 \text{ g/L}$ |

4. CILJEVI RADA

Godine 2014. grupa eksperata pedijatrijskih reumatologa i pedijatrijskih hematologa predložila je nove kriterije za MAS koji su iste godine prikazani na kongresu Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju (Tablica 6), (Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al,2014). Cilj našeg rada je primjeniti preliminarne kriterije iz 2014. na bolesnike koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju u razdoblju od

2009. do 2014. godine, te ih usporediti s kriterijima iz 2005. koji su se do tad koristili za dijagnosticiranje MAS-a u bolesnika sa sustavnim JIA (Tablica 5), (Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al,2005), kao i s kriterijima za dijagnosticiranje HLH iz 2004. koji su prvi korišteni u tu svrhu (Tablica 4), (Henter JJ, Elinder G, Ost A,1991). Analizirat ćemo laboratorijske značajke i zahvaćanje organa bolesnika sa sJIA-om (pri postavljanju dijagnoze i u relapsu bolesti), kao i onih s MAS-om te ih usporediti s podacima u literaturi.

5. ISPITANICI I METODE

U ovo presječno istraživanje uključeno je 30-ero djece u dobi od 1 do 18 godina s dijagnozom sustavnog juvenilnog idiopatskog artritisa (prema ILAR kriterijima iz 1997.god) koja su se liječila na Zavodu za imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, u razdoblju od 2009. do 2014. godine.

Iz povijesti bolesti iskorišteni su sljedeći podatci: ime i prezime bolesnika, spol, datum i godina rođenja, datum dijagnoze sJIA-a, datum dijagnoze MAS-a, neophodne kliničke i laboratorijske pokazatelje prilikom postavljanja dijagnoze sJIA-a i MAS-a, te upalne parametre. Uzimali smo podatke za vrijeme postavljanja dijagnoze sustavnog JIA i pri pogoršanju bolesti. Koristili smo se laboratorijskim i kliničkim pokazateljima iz 38 otpusnih pisama jer su dvije djevojčice (18.8%) i šest dječaka (31.5%) imali više od jednog pogoršanja osnovne bolesti.

5.1. Laboratorijske pretrage

U svih bolesnika analizirali su se sljedeći laboratorijski pokazatelji postojanja i aktivnosti bolesti:

- serumska razina C-reaktivnog proteina (imunoturbidimetrija);
- brzina sedimentacije eritrocita (SE);
- hematokrit (Htc), hemoglobin (Hgb), broj trombocita (Trc) i leukocita (L) u perifernoj krvi (hematološki brojač);
- serumska razina feritina (indirektna imunofluorescencija) i željeza (Fe);
- hepatogram (aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), alkalna fosfataza (AF) – spektrofotometrijska kinetička IFCC metoda s piridoksal fosfatom; γ -glutamyl-transpeptidaza (γ -GT));
- serumska razina fibrinogena i d-dimera (imunoturbidimetrija);
- anti-nuklearna protutijela (ANA, indirektna imunofluorescencija);
- lipidogram (trigliceridi).

Navedeni pokazatelji izmjereni su prilikom postavljanja dijagnoze bolesti i u relapsu bolesti. Svi uzorci analizirani su na isti način, s pomoću postupaka uobičajenih u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb.

6. REZULTATI

Među 30 pacijenata, bilo je 11 djevojčica (36.6%) i 19 dječaka (63.3%). Dvije djevojčice (18.8%) i šest dječaka (31.5%) imalo je više od jednog pogoršanja osnovne bolesti. Prosječna dob pri dijagnozi sustavnog JIA bila je (\pm SD) 8.51 ± 5.65 .

Pri postavljanju dijagnoze sJIA (prema ILARovim kriterijima iz 1997. Godine), svi su bolesnici imali dvotjednu vrućicu, eritematozni osip i artritis dok je sedam bolesnika (23%) imalo hepatomegaliju i jedan bolesnik (3%) splenomegaliju. Niti jedan bolesnik nije imao generaliziranu limfadenopatiju i serozitis (Tablica 7).

Relaps bolesti imalo je 8 bolesnika. U relapsu bolesti, prema ILARovim kriterijima iz 1997. godine, svi su bolesnici također imali dvotjednu vrućicu i eritematozni osip dok su četiri bolesnika (50%) imala artritis i hepatomegaliju i jedan splenomegaliju (12,5%). Niti jedan bolesnik nije imao generaliziranu limfadenopatiju i serozitis (Tablica 8).

Laboratorijski nalazi bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritismom pri postavljanju dijagnoze, te pri relapsu bolesti prikazani su u tablici 9 i tablici 10.

Tablica 7. Zahvaćenost pojedinih organskih sustava u 30 bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritisom pri postavljanju dijagnoze prema ILAR dijagnostičkim kriterijima iz 1997. godine.

| Simptomi | Sustavni JIA (broj bolesnika (%)) |
|--|--|
| Dvotjedna vrućica | 30 (100%) |
| Artritis | 30 (100%) |
| Eritematozni osip (makule veličine 2 do 5 mm) | 30 (100%) |
| Generalizirana limfadenopatija | 0 |
| Splenomegalija | 1 (3%) |
| Hepatomegalija | 7 (23%) |
| Serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis) | 0 |

ILAR: Međunarodna liga reumatoloških udruženja

Tablica 8. Zahvaćenost pojedinih organskih sustava u 8 bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritismom pri relapsu osnovne bolesti prema ILAR dijagnostičkim kriterijima iz 1997. godine.

| Simptomi | Sustavni JIA (broj bolesnika (%)) |
|--|--|
| Dvotjedna vrućica | 8 (100%) |
| Eritematozni osip (makule veličine 2 do 5 mm) | 8 (100%) |
| Artritis | 4 (50%) |
| Generalizirana limfadenopatija | 0 |
| Splenomegalija | 1 (12.5%) |
| Hepatomegalija | 4 (50%) |
| Serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis) | 0 |

ILAR: Međunarodna liga reumatoloških udruženja

Tablica 9. Osnovni laboratorijski nalazi u 30-ero bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritismom pri postavljanju dijagnoze osnovne bolesti (prikazani kao medijan te kao najmanja i najveća vrijednost)

| | Sustavni JIA pri postavljanju dijagnoze |
|----------------------------|---|
| CRP (mg/L) | 90.15 (8.7-235) |
| SE (mm/h) | 78 (22-142) |
| Hb (g/dL) | 105 (76-140) |
| L (x 10 ⁹ /L) | 14.34 (6-28.8) |
| E (x 10 ¹² /L) | 4 (3.23-5.24) |
| Neutrofili % | 72 (28-90) |
| Trc (x 10 ⁹ /L) | 393 (144-868) |
| Fibrinogen (g/L) | 6.3 (3,6-8,9) |
| D-dimer (mg/L) | 2.2 (0.34-45) |
| Feritin (μmol/L) | 390 (30-20000) |
| AST U/L | 30 (15-210) |
| Trigliceridi mmol/L | 1.29 (0.76-3.92) |

CRP: C-reaktivni protein, Htc: hematokrit, Hb: hemoglobin, L: leukociti, SE: sedimentacija eritrocita, Trc: trombociti, E: eritrociti, AST: aspartat aminotransferaza

Tablica 10. Osnovni laboratorijski nalazi u 8-ero bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritismom pri relapsu osnovne bolesti (prikazani kao medijan te kao najmanja i najveća vrijednost).

| | Sustavni JIA pri relapsu |
|----------------------------|---------------------------------|
| CRP (mg/L) | 111 (6-431) |
| SE (mm/h) | 49.5 (15-85) |
| Hb (g/dL) | 118 (87-128) |
| L (x 10 ⁹ /L) | 13.8 (7.4-25) |
| E (x 10 ¹² /L) | 4.36 (4.09-5.24) |
| Neutrofili % | 80.05 (51-90) |
| Trc (x 10 ⁹ /L) | 333.5 (157-713) |
| Fibrinogen (g/L) | 4.9 (3.6-7.8) |
| D-dimer (mg/L) | 5.5 (0.33-20.67) |
| Feritin (μmol/L) | 570 (73-11229) |
| AST U/L | 31.5 (15-74) |
| Trigliceridi mmol/L | 1.4 (1.0-3.6) |

CRP: C-reaktivni protein, Htc: hematokrit, Hb: hemoglobin, L: leukociti, SE: sedimentacija eritrocita, Trc: trombociti, E: eritrociti, AST: aspartat aminotransferaza.

Kriterije za postavljanje dijagnoze hemofagocitne limfohistiocitoze iz 2004. godine nije zadovoljio niti jedan bolesnik sa sustavnim JIA-om. Prema dijagnostičkim kriterijima za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa iz 2005. godine, sindrom aktivacije makrofaga razvilo je 6 (20%) od

30 bolesnika sa sustavnim JIA-om. Prema najnovijim kriterijima za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa iz 2014. godine, sindrom aktivacije makrofaga razvilo 4 (13%) od 30 bolesnika sa sustavnim JIA (Tablica 11).

Tablica 11. Osnovni podatci o 6-ero bolesnika sa sindromom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni juvenilni idiopatski artritis.

| Različiti kriteriji | Broj bolesnika | Spol | Dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze MAS-a u godinama |
|--|----------------|-----------|---|
| Dijagnostički kriteriji za HLH (2004. godina) | 0 | 0 ž : 0 m | |
| Dijagnostički kriteriji za MAS koji komplicira sustavni JIA (2005. godina) | 6 | 0 ž : 6 m | 3.5 (1.5-15) |
| Dijagnostički kriteriji za MAS koji komplicira sustavni JIA (2014. godina) | 4 | 0 ž : 4 m | 2.5 (1.5-15) |

HLH: hemofagocitne limfohistiocitoze ; MAS- sindrom aktivacije makrofaga

Od 6 bolesnika koji zadovoljavaju kriterije iz 2005. godine, četvero (66%) bolesnika razvilo je MAS pri postavljanju dijagnoze sustavnog JIA dok su dva (33%) bolesnika MAS razvila pri relapsu osnovne bolesti. Uzimajući u obzir kriterije iz 2014. godine, dva (50%) bolesnika razvila su MAS pri postavljanju dijagnoze sustavnog JIA, dok su preostala dva (50%) bolesnika MAS razvila pri relapsu osnovne bolesti.

Osnovni laboratorijski nalazi u 6 bolesnika sa sindromom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni juvenilni idiopatski

artritis prikazani su u tablici 12, a zahvaćenost pojedih organskih sustava, prema kriterijima za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa iz 2005. godine prikazano je u tablici 13.

Prema kriterijima za MAS iz 2005. godine, četiri bolesnika (66.6%) imalo je hepatomagaliju i jedan splenomegaliju (16.6%). Niti jedan bolesnik nije imao neurološki deficit i krvarenje (ekhimoze, purpura, krvarenje sluznica), (Tablica 13).

Tablica 12. Osnovni laboratorijski nalazi u 6-ero bolesnika sa sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni juvenilni idiopatski artritis (prikazani kao medijan te kao najmanja i najveća vrijednost).

| | MAS |
|----------------------------|-------------------|
| CRP (mg/L) | 77.15 (6.5-431.4) |
| SE (mm/h) | 57.5 (34-76) |
| Hb (g/dL) | 105 (87-140) |
| L (x 10 ⁹ /L) | 10.35 (7.4-24.8) |
| E (x 10 ¹² /L) | 4.23 (3.74-4.86) |
| Neutrofili % | 65.5 (37-88) |
| Trc (x 10 ⁹ /L) | 197 (144-371) |
| Fibrinogen (g/L) | 3.75 (3.1-6.2) |
| D-dimer (mg/L) | 4.72 (1.44-45.57) |
| Feritin (μmol/L) | 3531 (783-20000) |
| AST U/L | 61.5 (42-210) |
| Trigliceridi mmol/L | 2.6 (1.29-3.92) |

CRP: C-reaktivni protein, Htc: hematokrit, Hb: hemoglobin, L: leukociti, SE: sedimentacija eritrocita, Trc: trombociti, E: eritrociti, AST: aspartat aminotransferaza

Tablica 13. Zahvaćenost pojedinih organskih sustava u 6-ero bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritism koji komplicira sindrom aktivacije makrofaga.

| Simptomi | MAS (broj bolesnika (%)) |
|---|---------------------------------|
| Neurološki deficit | 0 |
| Hepatomegalija | 4 (66.6%) |
| Splenomegalija | 1 (16.6%) |
| Krvarenje (ekhimoze, purpura, krvarenje sluznica) | 0 |

7. RASPRAVA

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) je teško, potencijalno životno ugrožavajuće stanje karakterizirano prekomjernom aktivacijom i proliferacijom T limfocita i makrofaga, što dovodi do prekomjerne proizvodnje citokina i hemofagocitoze (Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ,2012; Grom AA, Mellins ED,2010; Ravelli A,2002).

U Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju u razdoblju od 2009. do 2014. godine dijagnosticirano je 30 bolesnika sa sustavnim JIA-om. Za sustavni JIA je karakteristično da se podjednako javlja u oba spola dok je u našem istraživanju bilo 11 djevojčica (36.6%) i 19 dječaka (63.3%). Srednja dob pri pojavi JIA-a u našem je istraživanju bila 8.5 godina, dok se u literaturi navodi nešto raniji nastup bolesti, oko 2-6 godina.

U našem istraživanju, prema dijagnostičkim kriterijima za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa iz 2005. godine, prevalencija sindroma aktivacije makrofaga iznosila je 20%, dok je prema najnovijim kriterijima za sindrom aktivacije makrofaga koji

komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa iz 2014. godine, prevalencija sindroma aktivacije makrofaga iznosila 13%. Kriterije za postavljanje dijagnoze hemofagocitne limfocitocitoze iz 2004. godine nije zadovoljio niti jedan bolesnik sa sustavnim JIA-om (Tablica 11).

Prema podacima iz literature prevalencija MAS-a je nešto niža 10%, međutim, posljednji radovi sugeriraju na njegovu subkliničku pojavnost u 30-40% slučajeva (Bleesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, et al,2007). Ovakva razlika može se objasniti činjenicom da sustavni JIA može imati blaži tijek bolesti, pa je moguće da je krivo dijagnosticiran i/ili izliječen u drugim bolnicama, bez dolaska u naš centar. S obzirom da se radi o Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju, razumljivo je da prema njemu gravitiraju teži slučajevi sustavnog JIA, prema tome, to jedno od mogućih objašnjenja veće prevalencije MAS-a.

U većine bolesnika, MAS se razvije tijekom osnovne reumatske bolesti, nakon što je već postavljena dijagnoza, premda, može biti i inicijalni simptom bolesti (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). U našem slučaju, od 6 bolesnika koji zadovoljavaju kriterije iz 2005. godine, četvero (66%) bolesnika razvilo je MAS pri postavljanju

dijagnoze sustavnog JIA, dok su dva (33%) bolesnika razvila MAS pri relapsu osnovne bolesti. Uzimajući u obzir kriterije iz 2014. godine, dva (50%) su bolesnika razvila MAS pri postavljanju dijagnoze sustavnog JIA, dok su preostala dva (50%) MAS razvila pri relapsu osnovne bolesti. MAS se može razviti u bilo kojoj dobi (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014). U našem istraživanju, prema kriterijima iz 2005. srednja dob javljanja bila je 3.5 godina, dok je prema kriterijima iz 2014. srednja dob javljanja bila 2.5 godina (Tablica 11). Za MAS je karakteristično da se podjednako javlja u oba spola (Jelušić M, Malčić I, i sur.,2014), dok su u našem istraživanju svi oboljeli bili dječaci (100%), (Tablica 11).

Zbog sličnosti s bolestima histiocita, hemofagocitnom limfohistiocitozom (HLH), MAS je trenutno klasificiran kao oblik sekundarne HLH (Athreya BH,2002; Ramanan AV, Schneider R,2003). Međutim, upotreba kriterija za HLH u bolesnika s MAS-om povezana je s nekoliko problema. Vodeći problem predstavlja potreba za punkcijom koštane srži. Ukoliko je nalaz negativan, što nije rijetkost u ranoj fazi bolesti (Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt UZ, et al,2012; Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, et al,1996), potrebno je učiniti i

punkciju jetre, pluća ili limfnih čvorova. Za potrebe ovog istraživanja nismo uzeli u obzir nalaze hemofagocitoze jer punkcija koštane srži nije neophodna za dijagnosticiranje MAS-a. Unatoč tome, kriterije za postavljanje dijagnoze hemofagocitne limfohistiocitoze (Henter JI, Elinder G, Ost A,1991) nije zadovoljio niti jedan bolesnik sa sustavnim JIA-om (Tablica 11). Kao mogući razlog navodi se činjenica da se MAS uglavnom dijagnosticira prije značajne pancitopenije i hipofibrinogenemije potrebne za HLH kriterije iz 2004. Poznato je da je sustavni JIA obilježen povećanim brojem leukocita, trombocita i fibrinogena u krvi zbog sustavnog upalnog procesa. Dakle, za pravovremenu dijagnozu MAS-a važniji nam je relativni pad u tim laboratorijskim parametrima a ne apsolutan pad koji zahtijevaju HLH kriteriji iz 2004.

Kako bi dodatno olakšali postavljanje dijagnoze, odnosno kako bi što prije posumnjali na MAS u bolesnika sa sustavnim tipom JIA, Ravelli i suradnici predložili su 2005. dodatne laboratorijske i kliničke kriterije bolesti koji su povezani s MAS-om (Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al,2005). Za postavljanje dijagnoze MAS-a moraju biti zadovoljena 2 ili više laboratorijskih kriterija, odnosno bilo koja dva ili više kliničkih i/ili laboratorijskih kriterija. Prema navedenim

kriterijima sindrom aktivacije makrofaga razvilo je 6 (20%) od 30 bolesnika sa sustavnim JIA-om. Nitko od bolesnika nije zadovoljio dva klinička kriterija. Hepatomegaliju je imalo 4 (66.6%) bolesnika, dok je splenomegaliju imao samo 1 (16.6%), (Tablica 13). Takvi rezultati nisu iznenađujući, jer je na temelju sličnih podataka u literaturi u nove kriterije uvrštena hepatomegalija uz splenomegaliju, dok kriteriji za HLH iz 2004. sadržavaju samo splenomegaliju (Henter JI, Elinder G, Ost A.,1991).

Prema najnovijim kriterijima prikazanim na kongresu Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju (Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al,2014) sindrom aktivacije makrofaga razvilo 4 (13%) od 30 bolesnika sa sustavnim JIA. Prema njima, neophodan laboratorijski parametar je hiperferitinemija (> 700 ng/L). Feritin je kompleks bjelačevina i željeza, značajan izvor su makrofazi. Vrijednost feritina odgovara aktivnosti makrofaga. U bolesnika sa sustavnim juvenilnim idiopatskim artritismom pri postavljanju dijagnoze te u relapsu bolesti, srednje vrijednosti feritina bile su niže od razine koju zahtijevaju kriteriji, dok su u svih 6 bolesnika s MAS-om one bile značajno povišene (Tablica 9, 10 i 12).

Laboratorijski nalazi mjereni su pri pojavi bolesti te u relapsu bolesti. Za pokazatelje upalne reakcije mjerili smo C-reaktini protein i sedimentaciju eritrocita. C-reaktini protein je protein koji nalazimo u krvi kao odgovor na upalu. Sedimentacija eritrocita je također pokazatelj upale. Naime, u upali dolazi do promjene koncentracija proteina u krvi zbog čega se eritrociti sljepljuju i brže talože. Svi bolesnici sa sustavnim JIA-om (pri postavljanju dijagnoze i u relapsu), kao i oni s MAS-om koji komplicira sustavni JIA imali su povišene upalne parametre. Međutim dok su srednje vrijednosti CRP-a bile kod svih slične, srednje vrijednosti sedimentacije eritrocita su bile nešto niže kod bolesnika sa sustavnim JIA u relapsu (Tablica 10), kao i kod bolesnika s razvijenim MAS-om (Tablica 12). Takvi nalazi su očekivani jer kod pacijenta koji razviju MAS paradoksalno može doći do pada vrijednosti sedimentacije eritrocita, vjerojatno zbog hipofibrinogenemije (Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al,2014). Fibrinogen je glikoprotein koji se sintetizira u jetri. Djelovanjem trombina razgrađuje se na fibrin i sudjeluje u procesu koagulacije (Everse SJ et al, 1998). D-dimer je produkt razgradnje fibrina i odličan je pokazatelj odvijanja procesa koagulacije (Adam SS et al, 2009). Za MAS su karakteristične niske vrijednosti fibrinogena u koagulogramu uz

povišene fibrinske produkte razgradnje (d-dimeri). U našem istraživanju medijan za fibrinogen je bio snižen u bolesnika s MAS-om, dok je najniža vrijednost iznosila 3.1 g/L (Tablica 12). Medijan za D-dimere bio je najniži u bolesnika sa sustavnim JIA-om pri postavljanju dijagnoze bolesti (Tablica 9), dok su bolesnici sa sustavnim JIA-a u relapsu bolesti, kao i oni s razvijenim MAS-om imali povišene vrijednosti (Tablica 10 i 12). Anemija kronične bolesti karakteristična je za sustavni JIA, otklonima u metabolizmu Fe i stvaranju EPO pridonose citokini porijeklom iz makrofaga (npr. IL-1 β , TNF- α , interferon- β). U našem istraživanju u svih bolesnika bila je prisutna granična anemija (blago snižene vrijednosti hematokrita i hemoglobina). U bolesnika s MAS-om možemo naći sideropeničnu anemiju zbog krvarenja u kožu i sluznice, koje nastaje kao posljedica koagulopatije, do čega nije došlo u naših bolesnika (Tablica 13). Sustavni JIA karakterizira trombocitoza i leukocitoza, dok kod MAS-a dolazi do relativnog smanjenja broja trombocita, odnosno leukocita. U našem istraživanju, povišen je medijan vrijednosti trombocita u bolesnika sa sustavnim JIA-om pri

dijagnosticiranju i u relapsu bolesti (Tablica 9 i 10), dok je u bolesnika s MAS-om snižen (Tablica 12). Svi imaju granično povišene leukocite s neutrofilijom. Također u bolesnika s MAS-om dolazi do porasta jetrenih enzima uz blažu hiperamonijemiju, hipertrigliceridemiju i hipoalbuminemiju. Medijan AST-e je povišen u bolesnika s MAS-om (Tablica 12). Lipidogram nije učinjen u svih bolesnika pa ne možemo opisati vrijednosti triglicerida. Svih 6-ero bolesnika s MAS-om liječeno je s visokim dozama kortikosteroida (pulsnim dozama metilprednizolona (30 mg/kg) kroz 3 dana), a nakon toga se nastavilo s 2 mg/kg/dan u postupno smanjujućoj dozi. Od 6 bolesnika s MAS-om, 1 (16.6%) nije reagirao na kortikosteroide, pa je u terapiju uveden i ciklosporin A. Primjena biološke terapije (blokada interleukina-1) nije bila potrebna niti u jednog bolesnika.

8. ZAKLJUČAK

Dijagnosticiranje MAS-a otežava široka lepeza kliničke slike, koja se može kretati od akutnog i dramatičnog stanja s brzim razvojem multiorganskog zatajenja do suptilnijeg stanja obilježenog samo blagim pogoršanjem osnovnih laboratorijskih vrijednosti. U našem istraživanju, prevalencija MAS-a se razlikovala s obzirom na korištene kriterije. Prema dijagnostičkim kriterijima za sindrom aktivacije makrofaga koji komplicira sustavni tip juvenilnog idiopatskog artritisa iz 2005. godine, MAS je razvilo 6 (20%) od 30 bolesnika sa sustavnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa, dok je prema najnovijim kriterijima iz 2014. godine, MAS razvilo 4 (13%) od 30 bolesnika. Kriterije za postavljanje dijagnoze hemofagocitne limfocitocitoze iz 2004. godine nije zadovoljio niti jedan bolesnik sa sustavnim JIA-om. Prevalencija MAS-a među sustavnim tipom JIA-a nešto je veća u usporedbi s podacima u literaturi. Nismo primijetili značajnije razlike u kliničkoj prezentaciji u odnosu na literaturne podatke. S obzirom da ne postoji jedinstveni parametar za pravovremeno prepoznavanje MAS-a, ispravno postavljena dijagnoza znatno ovisi o iskustvu kliničara, te pažljivom praćenju relativnog pada u laboratorijskim

vrijednostima. Odgađanje liječenja i čekanje razvoja pune kliničke slike moglo bi dovesti do potencijalno smrtnog ishoda.

S obzirom da se radi o rijetkoj bolesti, uzorak je nedovoljan za donošenje statistički relevantnih zaključaka. Također, treba uzeti u obzir da su podaci o bolesnicima prikupljeni retrospektivno, iz otpusnih pisama, što može dovesti do pogreške. Stoga ćemo u budućnosti nastojati obuhvatiti još veći broj bolesnika te nastaviti međunarodnu suradnju s Odborom za sindrom aktivacije makrofaga Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju, kako bismo definitivno mogli potvrditi postoje li razlike u prezentaciji bolesti djece oboljele od MAS-a u Hrvatskoj u odnosu na literaturne podatke. To će omogućiti i određivanje optimalnih dijagnostičkih kriterija kojima bi se što ranije prepoznao i počeo liječiti MAS.

9. ZAHVALE

Hvala mojim prijateljima i dragim ljudima s kojima je puno toga bilo lakše i ljepše.

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Mariji Jelušić na svim stručnim savjetima i uloženom vremenu tijekom izrade ovoga rada.

Ovom prilikom htjela bih se zahvaliti dečku na strpljenju, stalnoj podršci i prisutnosti, kao i bratu, te roditeljima čijim sam odgojem, požrtvovnošću i savjetima došla do kraja fakulteta.

10. LITERATURA

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS (2009) D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 113(13):2878-87.
2. Akduman L, Kaplan Hj, Tyhsen L. Prevalence of uveitis in outpatient juvenile arthritis clinic: onset of uveitis more than a decade after onset of arthritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 101-106.
3. Athreya BH. Juvenile scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 553-61.
4. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *ArthritisRheum.* Mar 2007;56(3):965-71.
5. Cannella A, O'Dell J. Cytotoxic immunoregulatory and biologic agents. In: West S. *Rheumatology Secrets*, 2nded. Hanely & Belfus, INC Philadelphia 2002; 588-97.
6. Cate R, Brinkman DM, van Rossum MA, et al. Macrophage activation syndrome after autologous stem cell transplantation for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. Dec 2002;161(12):686-6.
7. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. Apr 2011;38(4):764-8.
8. Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. Jul 7 2014.
9. Everse SJ, Spraggon G, Veerapandian L, Riley M, Doolittle RF (1998) Crystal structure of fragment double-D from human fibrin with two different bound ligands. *Biochemistry*. 37(24):8637-42.
10. Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic

- juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. Nov 1996;129(5):630-2.
11. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr*. Mar 2003;142(3):292-6.
 12. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*. Feb 1991;18(1):29-33.
 13. Jelušić M, Malčić I, i suradnici. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb, Medicinska naklada; 2014
 14. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*. Aug 1 2004;104(3):735-43.
 15. Laxer RM, Gazarian M. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 4th ed. WB. Saunders Company. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sidney, Toronto 2001; 90-116.
 16. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, et al. Macrophagic activation syndrome (MAS) during anti-IL1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2005;3(1).
 17. McCann LJ, Hasson N, Pilkington CA. Macrophage activation syndrome as an early presentation of Lupus. *J Rheumatol*. Feb 2006;33(2):438-40.
 18. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. Jul 30 2014.
 19. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr*. Nov 1996;129(5):750-4.

20. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome?. *Pediatrics*. Dec 2003;112(6 Pt 1):e495.
21. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 49): 6-8.
22. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:410-414.
23. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, i sur. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled population-based study. *Arthritis Rheum* 1997;40: 2235-2240.
24. Pless IB, Power C, Peckham CS. Long-term psychosocial sequelae of chronic physical disorders in childhood. *Pediatrics* 1993;91: 1131-1136.
25. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. Sep 2001;28(9):2120-4.
26. Prieur AM, Stephan JL. [Macrophage activation syndrome in rheumatic diseases in children]. *Rev Rhum Ed Fr*. Jun 1994;61(6):447-51.
27. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. Feb 2003;30(2):401-3.
28. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. Sep 2002;14(5):548-52.
29. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. Apr 2001;28(4):865-7.
30. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*. Feb 1996;128(2):275-8.
31. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, i sur. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course

- of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826–32.
32. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
 33. Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, Magni-Manzoni S, Tzialla C, Martini A. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2001;19(1):108.
 34. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85:421–26.
 35. Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, Robertson MJ, Schmidt K, Woolfrey AE. Macrophage activation syndrome and other systemic inflammatory conditions after BMT. *Bone Marrow Transplant*. Apr 2006;37(7):629-34.
 36. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. Nov 2001;40(11):1285-92.
 37. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):R30-7.
 38. Wedderburn LR, Abinun M, Palmer P, Foster HE. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. Mar 2003;88(3):201-5.
 39. Wouters CH, Ceuppens JL, Stevens EA. Different circulating lymphocyte profiles in patients with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2002;20(2):239-48.
 40. Wulffraat NM, Vastert B, Tyndall A. Treatment of refractory autoimmune diseases with autologous stem cell transplantation: focus on juvenile idiopathic arthritis. *Bone Marrow Transplant*. Mar 2005;35 Suppl 1:S27-9.
 41. Zhang K, Biroschak J, Glass DN, Thompson SD, Finkel T, Passo MH. Macrophage activation

syndrome in patients with systemic
juvenile idiopathic arthritis is
associated with MUNC13-4
polymorphisms. *Arthritis Rheum.*
Sep 2008;58(9):28926.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 06.08.1990. u Šibeniku.
Završila sam osnovnu školu Jurja
Šižgorića u Šibeniku. Nakon osnovne
škole, upisala sam jezičnu gimnaziju

Antuna Vrančića u Šibeniku. U 3. razredu
sam sudjelovala na županijskom
natjecanju iz biologije. Upisala sam
Medicinski fakultet u Zagrebu 2009.
godine što mi je oduvijek bila velika želja.
Sve ispite polažem redovito u roku.