

PONAVLJANI POLIHONDRITIS – PRIKAZ BOLESNIKA

RELAPSING POLYCHONDRITIS – CASE REPORT

IRZAL HADŽIBEGOVIĆ, JOŠKO MITROVIĆ, MARIJA SANTINI,
DALIBOR VUKELIĆ, JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES*

Deskriptori: Ponavljajući polihondritis – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Prednizon – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Protuupalni lijekovi – terapijska primjena; Monoklonska protutijela – terapijska primjena

Sažetak. Ponavljani polihondritis (PP) rijetka je progresivna sustavna upalna bolest u kojoj recidivirajuće epizode upale hrskavičnih struktura konačno dovode do razaranja hrskavica uha, nosa i dišnog sustava. Bolest može zahvatiti zglobove, oči, slušni i krvožilni sustav. U oko 30% bolesnika s PP-om nalazi se druga reumatska ili autoimunosna odnosno maligna bolest poput karcinoma debelog crijeva, pluća, dojke ili limfoma. Etiologija i patogeneza PP-a su poznate. Nema specifičnoga laboratorijskog parametra za PP. Dijagnoza PP-a temelji se na kliničkim kriterijima. Liječi se glukokortikoidima, a u novije vrijeme i primjenom bioloških lijekova. Tijek bolesti obilježen je povratnim akutnim epizodama hondritisa različitih struktura. Prognoza bolesnika s PP-om posljednjih nekoliko godina je bolja zahvaljujući sve boljem konzervativnom i kirurškom liječenju. U radu smo prikazali bolesnika u kojeg je PP dijagnosticiran unutar četiri tjedna od početka simptoma, a primjena glukokortikoida bila je učinkovita.

Descriptors: Polychondritis, relapsing – diagnosis, complications, drug therapy; Prednisone – therapeutic use, administration and dosage; Anti-inflammatory agents – therapeutic use; Antibodies, monoclonal – therapeutic use

Summary. Relapsing polychondritis (RP) is a rare systemic inflammatory disease in which recurrent episodes of cartilage inflammation result in destruction of ears, nose and tracheobronchial tract. The joints, eyes, audiovestibular system and cardiovascular system can also be involved. About 30% of patients with RP have coexisting autoimmune disease, or malignant disease like colon, breast, and lung carcinoma, or malignant lymphoma. Pathogenesis is still unknown, and there is no consistent laboratory parameter specific for RP, which makes the diagnosis mainly clinical. Glucocorticoids are a mainstay of medical treatment of RP, whereas newer studies show positive effects of biological therapy. The course of RP is characterized by recurrent episodes of cartilage inflammation, and the prognosis has been recently improved because of improved medical and surgical treatment. We present a case of a patient with RP who was diagnosed 1 month after the development of first symptoms and responded well to glucocorticoid therapy.

Liječ Vjesn 2011;133:27–30

Ponavljani polihondritis (PP) rijetka je progresivna sustavna upalna bolest u kojoj recidivirajuće epizode upale hrskavičnih struktura konačno dovode do razaranja hrskavica uha, nosa i dišnog sustava. Zahvaćeni mogu biti i zglobovi, oči, slušni i ravnotežni sustav, koža, ali i kardiovaskularni sustav. Najčešće se javlja u bijelaca u dobi od 30 do 60 godina, a incidencija PP-a u muškaraca i žena gotovo je podjednaka.¹

Oko 30% bolesnika s PP-om ima pridruženu drugu reumatsku ili autoimunosnu bolest, najčešće reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, Sjögrenov sindrom ili upalnu bolest crijeva. PP javlja se i uz neke maligne bolesti poput karcinoma debelog crijeva, pluća, dojke i limfoma.

Uloga herediteta u nastanku PP-a nije potpuno razjašnjena. Neka istraživanja pokazala su povezanost PP-a s određenim humanim leukocitnim antigenima (HLA), a ponajprije s HLA DR4.^{2,3}

Patogeneza nije razjašnjena, iako rezultati nekih istraživanja upućuju na prisutnost protutijela usmjerenih na kolagen tipa 2 u bolesnika s PP-om, a neka istraživanja pokazuju da je nedostatak mukopolisaharida u hrskavici pogođenoj polihondritisom povezan s povećanom aktivnošću lizosomskih enzima.⁴ Dijagnoza PP-a temelji se na McAdamovim kliničkim kriterijima iz 1976. godine, koji su modificirani u 80-im godinama (tablica 1).^{5,6}

Oko 90% bolesnika s PP-om ima hondritis uške. Najčešće je obostran (oko 95% bolesnika) i karakteristično je da zahvaća cijeli hrskavični dio uški uz obveznu poštedu ušnih resica. Više od 80% bolesnika ima migrirajući, neerozivni oligoartritis ili poliartritis poglavito velikih zglobova te hondritis nosa s posljedičnim kolapsom hrskavice i razvojem sedlaste deformacije nosa. Zahvaćenost oka javlja se u svakoga drugog bolesnika, a očituje se najčešće episkleritisom i skleritisom. U svakoga drugog do trećeg bolesnika s PP-om zahvaćen je dišni sustav, od epiglotisa do bronha drugog reda. Najčešći simptomi su kašalj, promuklost, sipnja, zaduha i/ili apneja. Najteže komplikacije PP-a su kolaps ili opstrukcija dišnog puta i tvrdokorne infekcije dišnog sustava. Oko 40% bolesnika ima smetnje kohleovestibular-

* Odjel za unutarnje bolesti, Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Slavonki Brod (Irzal Hadžibegović, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilja u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb (dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles, dr. med.), Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb (Marija Santini, dr. med.; Dalibor Vukelić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. J. Morović Vergles, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilja u Zagrebu, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, e-mail: jmorovic@kdb.hr

Primljeno 16. lipnja 2010., prihvaćeno 22. listopada 2010.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za ponavljani polihondritis
Table 1. Diagnostic criteria for relapsing polychondritis

Glavni dijagnostički kriteriji za povratni polihondritis (Major diagnostic criteria for relapsing polychondritis)
1. ponavljani obostrani aurikularni hondritis / recurrent chondritis of both auricles
2. neerozivni migrirajući oligo/poliartritis / nonerosive migrating oligo/polyarthritis
3. hondritis nosne hrskavice / chondritis of nasal cartilage
4. upala očnih struktura: konjunktivitis, keratitis, episkleritis, uveitis / inflammation of ocular structures: conjunctivitis, keratitis, episcleritis, and uveitis
5. hondritis laringalnih i trahealnih hrskavica / laryngeal and tracheal cartilage chondritis
6. kohlearno ili vestibularno oštećenje s neurosenzornom naglušnosti, tinitusom i vrtoglavicom / cochlear or vestibular damage with neurosensory hearing loss, tinnitus, and vertigo

McAdam, 1976.:
3 od 6 kriterija prisutno za dijagnozu / 3 of 6 criteria present for diagnosis

Damiani/Levine, 1979.:
3 od 6 kriterija ILI 1 kriterij + histološki dokaz bolesti ILI 2 kriterija + odgovor na kortikosteroide ili dapson / 3 of 6 criteria, OR 1 criterion + histology-proven disease, OR 2 criteria + good response to corticosteroid or dapsone therapy

Michet, 1986.:
2 kriterija od gornjih 1.–3. ILI 1 kriterij od gornjih 1.–3. + 2 kriterija od gornjih 4.–6. / 2 criteria of 1–3 from above, OR 1 criterion of 1–3 from above + 2 criteria of 4–6 from above)

nog sustava, koje se najčešće očituju prolaznom senzornom ili rjeđe provodnom naglušnošću. Oštećenja kardiovaskularnog sustava prisutna su u trećine bolesnika, a pogođene su strukture bogate proteoglikanima poput srčanih zalistaka, provodnog sustava srca, perikarda ili aorte. Najrjeđe se javljaju oštećenja središnjega živčanog sustava (kranijalni živci), bubrega (IgA-nefropatija, glomerulonefritis) i kože (kožni vaskulitis). Opći simptomi: vrućica, gubitak apetita i mialgije prisutni su u oko 60% bolesnika. U bolesnika je nerijetko prisutna i normocitna anemija. U gotovo svih bolesnika s PP-om nalazi se ubrzana sedimentacija eritrocita (SE). Treba naglasiti da nema specifičnoga laboratorijskog parametra za PP.¹

Diferencijalnodijagnostički PP valja razlučiti od infekcijskog celulitisa uške (dijagnostički je vrijedan podatak o poštedi ušne resice u PP-u), traume (crvenilo i bolnost uške), fizikalnih i kemijskih ozljeda (ozeblina i opekline), sifilisa (deformacije nosa), NH-limfoma, reaktivnog artritisa, Wegenerove granulomatoze, vaskulitisa i Coganova sindroma.

U medicinskoj literaturi do sada je objavljeno oko 1000 pojedinačnih slučajeva ili manjih serija bolesnika s polihondritisom, uz najveću pojedinačnu kohortu od 145 bolesnika,⁷ a u Hrvatskoj su prikazana dva bolesnika. U jednog bolesnika polihondritis i mijeloproliferativna bolest,⁸ a u drugog bolesnika s polihondritisom kasnije je utvrđen sistemski eritemski lupus.⁹

U ovom radu prikazali smo bolesnika s prvom dokumentiranom epizodom PP-a, dijagnostički postupak i liječenje.

Prikaz bolesnika

Pedesetjednogodišnji muškarac s anamnezom kroničnog vrijeda dvanaesnika, povremenih krvarenja iz hemoroidalnih čvorića i povremenih bolnih otekline velikih zglobova unatrag 3 godine, primljen je putem hitne službe u Kliniku za infektivne bolesti zbog vrućice (39 °C), općega lošeg osjećanja s otečenom, zacrvenjenom i bolnom lijevom uškom, zacrvenjenim i bolnim vrškom nosa te crvenilom konjunktiva lijevog oka, uz ljevostranu naglušnost s bolima i crveni-



Slika 1. Upalne promjene uške, vrška nosa i oka u bolesnika na dan prijma u bolnicu.

Figure 1. Inflammatory changes of the auricula, nose and left eye on the day of hospital admission.



Slika 2. Karakteristična pošteda ušne resice u ponavljanom polihondritisu.

Figure 2. Ear lobe is typically spared in relapsing polychondritis.

lom lijevog zvukovoda te boli u lijevome nožnom zglobu (slike 1, 2). Pri prijmu je imao herpetične promjene donje usne i bijele naslage na bukalnoj sluznici. Ostali fizikalni nalaz bio je bez osobitosti. Bolesnik je tri mjeseca prije prijma hospitaliziran u drugoj ustanovi zbog suhog kašlja, nedostatka zraka pri malim naporima, palpacija i boli pod

Tablica 2. *Laboratorijski nalazi*
Table 2. *Laboratory parameters*

Sedimentacija eritrocita (mm/h) / Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	80 (n. v. 0–23)
C-reaktivni protein (mg/L) / C-reactive protein (mg/L)	153,6 (n. v. 0–5)
Leukociti ($\times 10^9/L$) / Leukocytes ($\times 10^9/L$)	16,1 (n. v. 3,4–9,7)
Protrombinsko vrijeme (%) / Prothrombin time (%)	62 (n. v. 70–130)
Fibrinogen (g/L) / Fibrinogen (g/L)	8,95 (n. v. 1,8–4,1)
Ukupni proteini (g/L) / Total serum proteins (g/L)	84 (n. v. 66–81)
Alfa-2 proteini (%) / Alpha-2 proteins (%)	17 (n. v. 2–5)
Gamma globulini (%) / Gamma globulins (%)	26 (n. v. 11–21)
Alanin aminotranferaza (U/L) / Alanine aminotransferase (U/L)	119 (n. v. 12–48)
Gama-glutamilttransferaza (U/L) / Gamma-glutamyltransferase (U/L)	230 (n. v. 11–55)
Trigliceridi (mmol/L) / Tryglicerides (mmol/L)	12,2 (p. v./r. 1.<1,7)
Kolesterol-LDL (mmol/L) / LDL-cholesterol (mmol/L)	3,5 (p. v./r. 1.<3,0)

n. v. = normalne vrijednosti / normal values;

p. v.=preporučene vrijednosti / recommended levels

lijevim rebrenim lukom. Tada je isključena plućna embolija i pleuropneumonija te nije bilo znakova druge bolesti.

Pri prijmu su u laboratorijskim nalazima nađene leukocitoza, ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, alanin-aminotranferaze (ALT) i gama-glutamilttransferaze (GGT). Ustanovljene su i povišene vrijednosti fibrinogena, ukupnih proteina, alfa-2-proteina i gama-globulina, dok je protrombinsko vrijeme bilo skraćeno (tablica 2). Vrijednosti triglicerida bile su znatno povišene, dok su ostali laboratorijski nalazi, kao i nalaz urina bili u referentnim granicama, a hemokulture sterilne. EKG nalaz bio je također uredan. Na radiološkoj snimci srca i pluća bio je naglašen peribronhalni crtež lijevo, bez jasno formiranog infiltrata. TPHA-test na sifilis, kvantiferoski test (test za latentnu tuberkulozu) i ELISA-test na *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* bili su negativni. Na osnovi otorinolaringološkog pregleda i nalaza višeslojne kompjutorske tomografije lijeve temporalne kosti dijagnosticiran je akutni ljevostrani otomastoiditis i perihondritis lijeve uške. Započeto je liječenje klindamicinom i ceftriaksonom, potom ceftazidimom, no bez učinka. Nakon desetodnevne primjene antibiotika započeto je liječenje prednizonom u dozi od 60 mg na dan, nakon čega je došlo do značajnog subjektivnog i kliničkog poboljšanja. Bolesnik je postao afebrilan uz potpunu regresiju upalnih promjena uške, vrška nosa i vanjskog zvukovoda, došlo je do oporavka sluha i normalizacije laboratorijskih parametara. Episkleritis i akutni konjunktivitis lijevog oka uspješno su izliječeni topičkom primjenom antibiotika i glukokortikoida. Na osnovu prisutna 4 od 6 kliničkih kriterija prema McAdamu⁵ i dobrog odgovora na primijenjene glukokortikoide prema Damiani/Levineovim kriterijima⁶ dijagnosticiran je PP. Učinjenom dopunskom obradom isključene su druge autoimunsne, reumatske i maligne bolesti. Nalazi slikovnih prikaza traheobronhalnog stabla, kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sustava bili su uredni. Kontrolni audiogram i vestibulogram (3. tjedna od primjene glukokortikoida) bio je uredan. Nastavljeno je s daljnjom primjenom prednizona u dozi od 15 mg na dan, a zbog hipertrigliceridemije započeto je liječenje fenofibratom. Tijekom sljedećih 6 mjeseci praćenja bolesnik nije imao akutnih egzacerbacija bolesti uz postupno sniženje doze prednizona do 10 mg na dan.

Rasprava

PP je rijetka upalna bolest hrskavičnog tkiva s raznolikim kliničkim očitovanjem. S obzirom na to da ne postoji specifičan laboratorijski test kojim bi se potvrdio PP i s obzirom na to da se PP klinički izrazito raznoliko očituje, dijagnosticirati PP nije jednostavno ni lako i izazov je za liječnika. U više od trećine bolesnika PP je pridružen uz druge sustavne upalne ili maligne bolesti. Isprva je zbog akutnog otomastoiditisa i konjunktivitisa bolesnik liječen empirijski antibioticima, no bez ikakva učinka. PP je dijagnosticiran unutar 4 tjedna od pojave simptoma. U većine bolesnika medijan vremena od pojave prvih simptoma do dijagnoze PP-a iznosio je 20 mjeseci.¹⁰ Dijagnoza PP-a postavljena je na temelju kliničkih kriterija: hondritisa uške i nosa, prolazne naglušnosti, konjunktivitisa i artritisa velikih zglobova te učinkovitosti primijenjenih glukokortikoida. Stoga histološka potvrda dijagnoze PP-a nije bila nužna. Inače karakterističan histološki nalaz kod PP-a je prisutnost granulacijskog tkiva s granularnim depozitima imunoglobulina, C3-komponente komplementa, limfocita T (CD 4+) i plazma-stanica. Biopsija upaljenoga perihondralnog tkiva može pokazati gubitak hrskavičnog matriksa i perihondralnu upalu, proliferaciju fibrocita i endotelnih stanica s perivaskularnim infiltratom mononuklearnim i polimorfonuklearnim leukocitima. Nekrotični hondrociti mogu biti zamijenjeni s fibroznom tkivom.¹¹ Podatci iz literature navode da histološka potvrda najčešće nije potrebna, premda može pomoći u isključivanju drugih mogućih dijagnoza u bolesnika u kojih nisu prisutna klasična klinička obilježja.¹ Na osnovi anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i učinjene obrade u svog bolesnika nismo utvrdili pridruženu autoimunosnu ili malignu bolest, kao ni zahvaćenost dišnog odnosno kardiovaskularnog sustava. Ustanovljena je izrazita hipertrigliceridemija i započeto liječenje.

Osnova liječenja PP-a su glukokortikoidi.¹ Osim što smiruju akutnu ataku PP-a, smanjuju i učestalost ponavljanja napadaja, no ne utječu na dugoročnu progresiju bolesti.¹² Početne doze prednizona u liječenju akutnih epizoda PP-a iznose od 30 do 60 mg na dan, dok su doze održavanja najniže doze prednizona koje *kontroliraju* bolest (5 mg na dan). U nekoliko nekontroliranih studija uspješno je u liječenju PP-a primjenjivan dapson u dozi od 25 do 200 mg na dan. Nema dovoljno podataka o djelotvornosti nesteroidnih protuupalnih lijekova u PP-u.¹¹ Pojedinačno, u liječenju PP-a opisan je dobar odgovor na veći broj različitih immunosupresivnih i citotoksičnih lijekova (azatioprina, metotreksata, hidroklorokina, kolhicina, ciklosporina i ciklofosfamida), ali njihova uporaba bila je sporadična i nekontrolirana.¹

Posljednjih nekoliko godina u većeg broja bolesnika s PP-om dobar odgovor postignut je primjenom lijekova koji inhibiraju faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α). Dobar odgovor u bolesnika s PP-om u kojih su upalnim procesom bili zahvaćeni aorta i traheobronhalno stablo uslijedio je na primjenu infliksimaba¹³ i adalimumaba¹⁴ te etanercepta u bolesnika u kojeg nije bilo uspješno liječenje infliksimabom.¹⁵ Također, opisan je i dobar učinak tocilizumaba, protutijela na receptor interleukina 6, u liječenju refraktornog PP-a.¹⁶ Za sada nema većeg, kontroliranog ispitivanja učinkovitosti bioloških lijekova (anti-TNF- α ili tocilizumaba) u liječenju bolesnika s PP-om, tako da su iskustva s primjenom bioloških lijekova sporadična i uglavnom ograničena na bolesnike s težim oblicima PP-a (refraktorni akutni napadaji bolesti na glukokortikoide, traheobronhalna ili srčanokrvžilna bolest). Od ostalih terapijskih mogućnosti spominju se

posebne intervencijske i kirurške tehnike za liječenje uznapredovalih promjena traheobronhialnog stabla.⁷

U našeg bolesnika nije bilo znakova zahvaćanja dišnog i srčanožilnog sustava, dobro je odgovorio na primjenu glukokortikoida i tijekom prvih 6 mjeseci praćenja nije bilo egzacerbacija PP-a uz primjenu glukokortikoida u niskim dozama (doze održavanja). Prirodni tijek bolesti općenito varira od sporoprogredirajućeg s rijetkim akutnim egzacerbacijama, do refraktornih egzacerbacija s brzoprogresivnim tijekom. U nekih bolesnika dolazi do spontanijih remisija, te oni mogu biti liječeni intermitentno, samo u fazama egzacerbacije. S obzirom na relativno često pridruženu drugu tešku bolest, bolesnici u prosjeku žive 7 godina od dijagnoze PP-a. Oko 30% bolesnika umire neposredno od PP-a najčešće zbog kolapsa dišnog sustava ili zahvaćanja srčanožilnog sustava. Noviji podatci upućuju na nešto bolje preživljenje bolesnika s PP-om – čak i do 90% živi do 8 godina od postavljanja dijagnoze, što se uglavnom pripisuje primjeni bioloških lijekova i sve boljim tehnikama kirurškog liječenja.¹⁷

LITERATURA

- Rapini RP, Warner NB. Relapsing polycondritis. Clin Dermatol 2006; 24:482–5.
- Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS i sur. Susceptibility to relapsing polycondritis in associated with HLA-DR4. Arthritis Rheum 1993; 36:660–4.
- Günaydin I, Daikeler T, Jacki S, Mohren M, Kanz L, Kötter I. Articular involvement in patients with relapsing polycondritis. Rheumatol Int 1998;18:93–6
- Kraus VB, Stabler T, Le ET, Saltarelli M, Allen NB. Urinary type II collagen neoptitope as an outcome measure for relapsing polycondritis. Arthritis Rheum 2003;48:2942–8.
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polycondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 1976;55:193–215.
- Damiani JM, Levine HL. Relapsing polycondritis – report of ten cases. Laryngoscope 1979;89:929–46.
- Ernst A, Rafeq S, Boisselle P i sur. Relapsing polycondritis and airway involvement. Chest 2009;135:1024–30.
- Coha B, Fuštar-Preradović Lj, Sekelj S, Sekelj A. Total hearing loss and blindness caused by relapsing polycondritis and myelodysplastic syndrome. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:1517–9.
- Anić B, Barešić M, Mayer M i sur. Occurrence of chondritis of the nose in patient with SLE. Clin Exp Rheumatol 2009;27:729.
- Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, Mathew J, Danda D. Relapsing polycondritis – case series from South India. Clin Rheumatol 2009; 28Suppl 1:S7–10.
- Gergely Jr P, Poor G. Relapsing polycondritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18:723–38.
- Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polycondritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16:56–61.
- Marie I, Lahaxe L, Josse S, Levesque H. Sustained response to infliximab in a patient with relapsing polycondritis with aortic involvement. Rheumatology (Oxford) 2009;48:1328–9.
- Seymour MW, Home DM, Williams RO, Allard SA. Prolonged response to anti-tumor necrosis factor treatment with adalimumab in relapsing polycondritis complicated by aortitis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46:1738–9.
- Subrahmanyam P, Balakrishnan C, Dasgupta B. Sustained response to etanercept after failing infliximab, in a patient with relapsing polycondritis with tracheomalacia. Scand J Rheumatol 2008;37:239–40.
- Kawai M, Hagihara K, Hirano T i sur. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polycondritis. Rheumatology (Oxford) 2009;48: 318–9.
- Letko E, Zafrakis P, Baltatzis S, Vouduri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polycondritis: a clinical review. Semin Arthr Rheum 2002; 31:384–95.

* * *

Vijesti News

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

organizira

28. seminar za liječnike i medicinske sestre Split, 11.–15. travnja 2011.



Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. INFEKTOLOGIJA
2. NEONATOLOGIJA
3. DERMATOLOGIJA

Organizatori: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatska udruga medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Klinički bolnički centar Split

Informacije: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj

Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

Tel. 021/556-303; faks: 021/556-590

E-mail: krzelj@kbsplit.hr; www.kbsplit.hr/hpps.htm

Kotizacija: 1.000,00 kuna (uključen PDV)