

Pregledni članek / Review article

## **PRIROJENA ZNAMENJA - KRATEK PREGLED NEKATERIH SODOBNIH SPOZNAJ IN DILEM, POVEZANIH Z VSEBINO ČLANKOV**

### **BIRTHMARKS - A SYNOPSIS OF SOME CONTEMPORARY PERCEPTIONS AND DILEMMAS REGARDING TOPICS OF THE ARTICLES**

J. Anžič

*Klinični oddelek za otroško onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija (v pokoju od 2009)*

#### **IZVLEČEK**

Večina prirojjenih znamenj so pigmentne ali žilne nepravilnosti, nastale zaradi razvojnih napak zgodaj v embrionalnem ali fetalnem življenju. Osebe z velikimi prirojenimi melanocitnimi nevusi (PMN) imajo povišano tveganje za melanom, nevrokutano melanozo in nevrološke motnje. Prirojene žilne anomalije so žilni tumorji in žilne malformacije. Infantilni hemangiomi (IH) so tumorji s posebno klinično sliko in z naravnim potekom bolezni. Večina bolnikov z IH ne potrebuje posebnega protitumorskega zdravljenja, nekaj pa jih tako zdravljenje potrebuje zaradi zapletov bolezni. Prirojene žilne malformacije ne izginejo in jih je potrebno zdraviti, če povzročajo zdravstvene težave. Limfangiom je najbolj pogosta prirojena žilna malformacija pri otrocih. Veliki PMN vedno popačijo videz, vendar je estetska napaka lahko pomembno breme tudi za otroke s hemangiomi in žilnimi malformacijami. Otroci z velikim PMN, z zapleti IH ali s funkcijsko motnjo zaradi prirojene žilne malformacije potrebujejo strokovno pomoč terciarnega specialističnega tima in stalno psihosocialno oporo, ki jo v primarni zdravstveni mreži zagotavlja osebni pediater.

**Ključne besede:** velik prirojen melanocitni nevus - infantilni hemangiom - limfangiom – specializiran terciarni tim – celostna pomoč.

#### **ABSTRACT**

Most birthmarks are pigmented or vascular anomalies, which arise because of developmental errors during early embryonic or foetal life. People with large congenital melanocytic naevi (CMN) have an increased risk of melanoma, neurocutaneous melanosis and neurological disorders. Congenital vascular anomalies consist of vascular tumours and vascular malformations. Infantile hemangiomas (IH) are tumours with a unique clinical picture and natural course of the disease. Most patients with IH do not need special anti-tumour therapy, but some require such treatment because of complications of the disease. Vascular malformations do not regress and treatment is required if they cause health problems. Lymphangioma is the most common congenital vascular malformation in children. Large CMN are always disfiguring, but an aesthetic defect can also be an

important burden for children with IH or with vascular malformations. Children with large CMN, complications of IH or functional disturbance because of vascular malformations require the professional care of a specialized tertiary team, and continuous psychosocial support provided by their primary care paediatrician.

**Key words:** large congenital melanocytic naevus - infantile hemangioma – lymphangioma – specialized tertiary team – comprehensive care.

## UVOD

Izraz prirojeno znamenje označuje vidne posebnosti na telesni površini novorojenčka ali dojenčka, zaradi katerih se ta opazno razlikuje od svojih vrstnikov.

Večina prirojjenih znamenj je pigmentnih ali žilnih posebnosti (1). Nastanejo zaradi motenj dozorevanja zarodkovih celic ali motenj v potovanju teh celic na mesta, kjer se organizirajo zrela tkiva in organi, potrebni za življenje in razvoj osebkov po rojstvu. Oblikovanje človeškega telesa iz oplojenega jajčeca v plod, ki je sposoben preživeti zunaj maternega telesa, je kompleksen proces, ki mora biti natančno časovno in prostorsko usklajen, da ne pride do prirojjenih telesnih napak. Motnje, ki povzročajo napačno selitev ali zorenje celic, so po izvoru različne. Za nekatera znamenja vemo, da se v nekaterih družinah pogosteje pojavljajo, pri nekaterih pa sumimo na vpletenost določenih zunanjih dejavnikov. Pri številnih drugih prirojjenih znamenjih še danes ne vemo, kateri dejavniki so lahko vzrok za nastanek nepravilnosti.

Posledice delovanja motečih dejavnikov so odvisne od:

- obdobja, v katerem vplivajo na osebkov razvoj v materinem telesu ter
- od tega, kje in kako posegajo v genetsko kodirane razvojne procese.

Klinične slike prirojjenih znamenj zavzemajo širok spekter, od klinično nepomembnih in nemotečih sprememb do sprememb, ki pomembno okrnijo kakovost življenja ali celo pomenijo povišano tveganje za življenje ogrožajoči zaplet. Majhen pigmentni madež na koži je sprememba, ki jo večinoma ne zaznavamo kot napako. V vsakdanjem govoru jo z izrazom »lepotna pika« opredelimo celo kot prijetno posameznikovo posebnost. Nekatera prirojena znamenja na površini telesa sama po sebi tudi niso posebno moteča, lahko pa so označevalec za razvojne napake, skrite v notranjosti telesa, ki pa ogrožajo

otrokov razvoj in njegove funkcije. Včasih je znamenje le eden od znakov, ki kažejo na sistemsko razvojno okvaro (sindrom).

Starši otroka z znamenjem so vznemirjeni in zaskrbljeni, če sprememba popači otrokov videz in si pogosto žele zdravljenja predvsem zato, da se popravi estetska hiba. Pogosto jih tudi skrbi, ali so morda nevede sami »krivi« za nastanek znamenja.

Zdravnik pa mora pomisliti še na morebitne dodatne in skrite grožnje za zdravje otroka s prirojnim kožnim znamenjem.

Dobršen del vsebin podiplomskega izpopolnjevanja iz pediatrije »Derčevi dnevi« je bil leta 1996 namenjen povezavi prirojjenih kožnih sprememb z motnjami živčevja, tj. nevrokutanimi sindromi (2). V tej številki Slovenske pediatrije objavljeni članki pa povzemajo vsebine predavanj o prirojjenih žilnih znamenjih s strokovnega srečanja Združenja za pediatrijo 27.11.2009 na Brdu pri Kranju. Teme strokovnih prispevkov so bile tokrat usmerjene predvsem k:

- problemom, ki jih lahko povzroča pomembna estetska hiba in
- predstavitvi možnosti in smiselnosti ustaljenih načinov kirurškega zdravljenja in drugih načinov obravnave.

## PIGMENTNA ZNAMENJA

Prirojena pigmentna znamenja imenujemo prirojene spremembe v pigmentaciji kože. Znamenja so bolj svetlo ali bolj temno obarvana kot ostala (normalno obarvana) otrokova koža na določenem telesnem predelu.

Prirojeni melanocitni nevusi (PMN) so posebna klinično-histološka skupina med pigmentnimi znamenji. To so znamenja, ki nastanejo zaradi nakopičenja melanocitov na ektopičnih mestih (1, 3).

PMN nastanejo zaradi mutacije v izvornih celicah za melanocite med 5. in 25. tednom nosečnosti. Spremenjeni dedni zapis lahko vpliva na zorenje melanoblastov in kasnejših dendritičnih melanocitov ali povzroča napake v potovanju predhodnic melanocitov z nevralnega grebena na oddaljena mesta telesa (kožo, sluznice, mezenterij, oči, ušesa, leptomeninge) (3).

## VELIKI PRIROJENI MELANOCITNI NEVUSI

Raziskave, opravljene v preteklosti, poročajo, da ima od 0,2 - 2,1 % novorojenčkov melanocitni nevus (4).

Znamenje je lahko majhno ali zavzema velik del telesne površine. V dosednji strokovni literaturi najdemo različne opredelitve, kako velik naj bo PMN, da ga označimo kot »veliko« znamenje. Večina avtorjev pa oznako »veliki PMN« uporabi za prirojeno znamenje, ki bo pri odraslem predvidoma imelo največji premer 20 ali več cm (1, 4).

Vsak velik PMN prizadene otrokov videz in lahko predstavlja pomembno motnjo v njegovem psihosocialnem odraščanju.

Več raziskav je povežalo velike PMN z vse življenje trajajočim povišanim tveganjem za razvoj malignega melanoma (5). Časovna razporeditev pogostosti malignega melanoma v povezavi z velikimi PMN kaže dva vrhova: zgodaj v življenju, to je v prvem desetletju življenja, nato pa spet v odrasli dobi (5).

Maligni melanom nastane lahko v znamenju, lahko pa na mestu oddaljenem od znamenja, kjer koža prej ni bila vidno spremenjena, in tudi na mestih zunaj kože (4).

Veliki PMN so povezani tudi z zvišanim tveganjem za nevrokutano melanozo, tj. benignim ali malignim razraščanjem melanocitov v osrednjem živčevju. Znaki nevrokutane melanoze tudi kažejo dva vrhova v pojavljanju: med 2. in 3. letom starosti ter v drugem in tretjem desetletju življenja (5).

Nekatere raziskave kažejo, da utegnejo imeti vsi otroci s PMN povišano tveganje za nevrološke mo-

tnje, ki jih le včasih lahko pojasnimo s spremembami, odkritimi z magnetnoresonančno preiskavo živčevja. Značilno pogosteje pa se nevrološke nepravilnosti pojavljajo pri otrocih s posebno velikimi nevusi (s premerom 40 cm in več) (6, 7).

Če je možen popoln izrez velikega znamenja brez velikega tveganja za zaplete po operaciji, je ta način še vedno najboljša pomoč pri odpravljanju estetske hibe. Zgodnja operacija pa se rutinsko ne priporoča za vsakega otroka z velikim PMN. Ob odločanju za ta poseg je treba upoštevati predvidljivo psihosocialno obremenitev bolnika zaradi estetske okvare v razmerju do predvidljivih koristi in tveganj zdravljenja. Tudi popolni izrez znamenja ne odpravi zvišanega tveganja za razvoj malignega melanoma, okrepanje po obširni operaciji pa lahko zapletejo hude okužbe in grdo brazgotinjenje (7, 8).

Pri nekaterih otrocih znamenje počasi zbledi in postane manj huda estetska pomanjkljivost (8).

## PRIROJENA ŽILNA ZNAMENJA

Po kliničnih in bioloških značilnostih razlikujemo dve veliki skupini prirojelih žilnih znamenj:

- žilne tumorje (hemangiome) in
- žilne malformacije (9, 10).

Sodobni klasifikaciji žilnih malformacij, ki se največ uporabljata, sta: (dopolnjena) Hamburška klasifikacija in klasifikacija ISSVA (angl. *International Society for Study of Vascular Anomalies*).

Prva loči anomalije najprej po tem, katero vrsto žile je prirojena nepravilnost najbolj prizadela. Nepravilnosti razvrsti na pretežno:

- arterijske,
- venske,
- arterijsko-venske shunte,
- limfne in
- kombinirane žilne napake.

Kasneje so klasifikacijo dopolnili in vanjo vključili prirojene nepravilnosti kapilar kot posebno skupino (10).

Hamburška klasifikacija razdeli posamezne skupine anomalij še v podvrsti: zgodnje napake (angl. *extra-*

*truncular anomalies*) in pozne napake (v tuji literaturi, angl. *truncular anomalies*) glede na čas pred rojstvom, ko je oblikovanje žilja skrenilo v napačno smer (10).

Klasifikacija ISSVA razdeli anomalije v 2 veliki skupini: posamične (prizadeta je le ena vrsta žile, torej so napake lahko kapilarne, venske, limfatične ali arterijske) in kombinirane prirojene žilne nepravilnosti. Anomalije nato dodatno loči: v skupino s hitrim in v skupino s počasnim pretokom (11).

Žilni tumorji praviloma rastejo hitreje kot del telesa, na katerem so se pojavili, nekateri pa tudi spontano izginejo. Žilne malformacije ne izginejo, ampak se povečujejo sorazmerno z otrokovo telesno rastjo (10).

## INFANTILNI HEMANGIOMI

Med žilnimi tumorji pri otroku, so daleč najpogostejši t.i. infantilni hemangiomi (IH). Drugi žilni tumorji so v prvem letu življenja redki. Pregledni članki o žilnih tumorjih še vedno navajajo, da ima 10 % do 12 % dojenčkov bele rase hemangiom(e) (12, 13).

Ti podatki izvirajo iz raziskav, ki so bile opravljene pred desetletji, ko stroka še ni razlikovala žilnih tumorjev od žilnih malformacij, metodološko pa so bile izvedene tako, da je bila ocena stvarne incidence hemangiomov izkrivljena. Pogostnost IH je bila verjetno precenjena: najbrž je precej nižja, tj. morda 4- do 5-odstotna (14).

IH imajo zelo značilen naraven potek. Pojavijo se v prvih tednih po rojstvu. Običajno zelo hitro rastejo do 5. meseca otrokove starosti, ko že dosežejo 80 % končne velikosti (15). Pri večini otrok se rast IH ustavi do 9. meseca (14). Spontano manjšanje tumorja se največkrat začne približno ob 1. letu starosti (14). Zmanjševanje je razmeroma počasno, lahko večletno. IH izginejo do 9. leta pri približno 90 % bolnikov (9). Novejše raziskave so pokazale, da je obdobje platoja v tumorski rasti morda le navidezno in prekriva čas, ko je težko prepoznati, da IH počasi še raste, ali nasprotno, da se je že začelo zmanjševanje tumorja (15).

Patogeneza IH je še vedno uganka, prav tako tudi poreklo endotelijskih celic teh tumorjev. Do nedavnega se je zdela najbolj prepričljiva t.i. »placentalna« razlaga o nastanku IH. Nezrele endotelijske celice iz žil posteljice naj bi zašle v otrokov krvni obtok in se zasejale v otrokovo kožo in na druga ektopična mesta (16, 17). V zadnjih letih pa se je iz izsledkov številnih laboratorijskih raziskav razvila nova hipoteza. Zaradi podedovanih ali novih somatskih mutacij se v zarodku pojavi poseben klon predhodnikov endotelijskih celic, ki nepravilno ali zakasnelo dozoreva (18 – 20).

Staro delitev IH na kapilarne, kavernozone in mešane IH so opustili, ker klinično ni relevantna (13).

Kot klinično pomembna pa se je izkazala delitev osnovnih skupin IH na morfološke tipe (povrhnji, globoki in mešani) in na podtipe glede na območje, ki ga zavzamejo (lokaliziran, segmenten, neopredeljen) (15, 21, 22).

Klinična opazovanja so potrdila, da se IH tudi v obdobju proliferacije ne širijo po površini preko meja anatomskega predela, kjer se je pojavila začetna sprememba (15). Čeprav raste njihov volumen, ostanejo lokalizirani IH omejeni na površino prvotnega mesta, segmentni pa se tudi ne širijo v sosednje segmente (15).

V članku »Infantilni hemangiomi« sta avtorici napisali kratek pregled večine možnih zapletov pri teh tumorjih. Sedaj je znano, da se Kasabach-Merritov sindrom pri IH ne pojavlja zaradi česar ni potrebno določati števila trombocitov za njihovo spremljanje (22). Zapleti niso naključni dogodki, ki bi ogrožali vsakega otroka z IH. Povezujejo se z določenimi značilnostmi tumorja, ki so našteje v omenjenem članku (velikost tumorja, segmentni podtip, 5 in več hemangiomov na telesni površini, anatomsko mesto znamenja) (21, 22).

Zaradi značilnega videza in kliničnega poteka večine IH ni težko prepoznati. Če ima otrok že ob rojstvu opazen tumor ali pa se tumor pojavi šele proti koncu prvega leta življenja, gre lahko za žilni tumor druge vrste, nežilni tumor ali prirojeno žilno malformacijo (9, 23).

Ultrazvočna preiskava pomaga pri opredelitvi dia-

gnoze za globoke hemangiome. Pomembna je tudi za prikaz odnosa tumorja do sosednjih normalnih tkiv in organov. Ta preiskava lahko olajša spremljanje naravnega poteka tumorja skozi različna obdobja rasti. Kadar je za opredelitev spremembe potrebna biopsija s tanko iglo, se poseg vodi z ultrazvokom.

Za večino otrok z IH protitumorsko zdravljenje ni potrebno. Takšno zdravljenje pa potrebujejo nekateri bolniki z grozečimi ali že nastalimi zapleti IH (22). V prispevku, ki sta ga napisali dermatologinji, je tudi kratek pregled možnih načinov zdravljenja: uveljavljenih in tistih, ki so še v fazi raziskav ali se danes malo uporabljajo (npr. zdravljenje z ionizirajočim obsevanjem, krioterapija) (9, 12).

## LIMFANGIOMI

Med prirojenimi žilnimi malformacijami so najpogostejše limfne nepravilnosti (24). Limfngiom je prirojena limfna nepravilnost, ki jo največkrat opazimo in prepoznamo pri otrocih (25).

Limfangiom sodi med zgodnje (angl. *extratruncular*) žilne nepravilnosti po Hamburški klasifikaciji (24). Zaradi zapletenega oblikovanja limfnega sistema v področju glave in vratu se prirojene limfne napake tudi največkrat pojavijo na tem področju (27).

Če limfangiom otroku povzroča pomembne zdravstvene težave, se najprej poskusi s sklerozacijo zmanjšati spremembo ali jo odpraviti. Če sklerozacija ne pomaga ali ne pomaga dovolj, ji sledi operacija (24).

## ZA ZAKLJUČEK: VLOGE OSEBNEGA ZDRAVNIKA IN TERCIARNEGA TIMA

Estetska napaka je vedno pomemben zdravstveni problem otrok z velikim PMN, pogosto pa tudi otrok s prirojenimi žilnimi znamenji. Pigmentna in žilna znamenja so lahko povezana še z drugimi zdravstvenimi težavami. Različna znanja in veščine, ki jih lahko prispevajo strokovnjaki različnih strok, združeni v specializirani tim, omogočijo celostno in hitro reševanje kompleksnih in zahtevnih zdravstvenih problemov zaradi prirojenega znamenja.

Za določeno vrsto znamenja ni univerzalnega ali za vsakega otroka najbolj priporočljivega zdravljenja. Za določenega otroka je pri iskanju najboljših pomoči zanj potrebno upoštevati vrsto prirojene napake, njen običajni naravni potek in možne zaplete bolezni. Potrebno je poznati vse sodobne možne načine zdravljenja, za vsako vrsto zdravljenja pa njegovo predvidljivo korist in možne zaplete. Upoštevati se morajo pričakovanja staršev in otroka, ko se ta zave svoje posebnosti. Naloga terciarnega tima je izdelava predloga o potrebni strokovni pomoči otroku, ki ima zahteven zdravstveni problem zaradi prirojenega znamenja.

V Sloveniji naj bi že zdravnik na neonatalnem oddelku poskrbel, da se starši novorojenčka z velikim PMN seznanijo s timom za prirojena znamenja. Žilno znamenje pogosto ob rojstvu še ni opazno ali pa se v porodnišnici še ne da zanesljivo opredeliti.

Osebnih zdravnikov naj na posvet v terciarno ustanovo napoti otroke s spremembami, ki jih sam ne more zanesljivo diagnosticirati, in tudi IH z značilnostmi, ki govorijo za večje tveganje pridruženih zapletov. Ker IH lahko zelo hitro rastejo v prvih petih mesecih, morajo biti otroci z večjo možnostjo za zaplete zgodaj napoteni za posvet (15).

Za večino otrok z IH zadošča spremljanje in pomoč osebnega zdravnika. Osebnih zdravnikov s potrpežljivostjo in z razumevanjem poučuje, razlaga potek in trenutno stanje tumorja, prisluhne posebnim skrbem družine glede znamenja. Ta osnovna psihosocialna podpora je nujna in najbolj dragocena strokovna pomoč družini med čakanjem na spontano ozdravitev prirojene bolezni.

## LITERATURA

1. Dohil MA, Baugh WP, Eichenfield LF. Vascular and pigmented birthmarks. *Ped Clin N Am* 2000; 47: 783-812, v-vi.
2. Kopač Š, Župančič N, co-eds. Nevrokutani sindromi. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije; 8. Nevrokutani sindromi. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1996.
3. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120:

- 26e-40e.
4. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Brit J Dermatol* 2006; 155: 1-8.
  5. Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol* 2009; 27: 529-36.
  6. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for children registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1 – epidemiology, phenotype and outcomes. *Brit J Dermatol* 2009; 160: 143-50.
  7. Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years experience and clinical practice. *Brit J Dermatol* 2008; 907-14.
  8. Kinsler V, Bulstrode. The role of surgery in the management of congenital melanocytic naevi in children: a perspective from Great Ormond Street Hospital. *J Plast Reconstr Surg* 2009; 62: 595-601.
  9. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 477-93.
  10. Lee BB, Laredo J, Lee TS, Huh S, Neville R. Terminology and classification of congenital malformations. *Phlebology* 2007; 22: 249-52.
  11. Moure C, Reynaert G, Lehmann P, Testelin S, Devauchelle B. Classification of vascular tumors and malformations: basis for classification and clinical purpose. *Rev Chir Stomatol Maxillofac* 2007; 108: 201-9.
  12. Song JK, Niimi Y, Berenstein A. Endovascular treatment of hemangiomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17: 165-73.
  13. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Pediatr* 1996; 26: 3-34.
  14. Kilcline C, Frieden IL. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 168-73.
  15. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC e tal. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360-7.
  16. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of hemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenatal Diagn* 1995; 15: 209-14.
  17. Barnes CM, Huang S, Kaipainen A, Sanoudou D, Chen EJ, Eichler GS e tal. Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 19097-102.
  18. Jinnin M, Medici D, Park L, Limaye N, Liu N, Boscolo E e tal. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008; 14: 1236-46.
  19. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009; 12: 197-207.
  20. Claesson-Welsh L. Healing hemangiomas. *Nat Med* 2008; 14: 1147-8.
  21. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA e tal. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882-7.
  22. Bruckner AL, Frieden IJ. Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 671-82.
  23. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 747-66.
  24. LeeBB, Kim YW, Seo JM, Hwang JH, Do YS, Kim DI et al. Current Concepts in lymphatic malformation. *Vasc Endovasc Surg* 2005; 39: 67-8.
  25. Redondo P. Vascular malformations (I): concept, classification, pathogenesis and clinical features. *Actas Dermosifilgr* 2007; 98: 141-58.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Prim. Jožica Anžič, dr. med.

Klinični oddelek za otroško onkologijo in hematologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ljubljana

Slovenija

(v pokoju od 2009)

Prispelo / Received: 9.2.2010

Sprejeto / Accepted: 17.2.2010