

# Novorođenački probir za cističnu fibrozu

---

Crnošija, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:289452>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lara Crnošija**

**Novorođenački probir za cističnu fibrozu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

- ABC** (eng. *ATP – binding cassette transporters*) transporteri koje koriste energiju vezanja adenozin trifosfata
- cAMP** (eng. *cyclic adenosine monophosphate*) ciklički adenozin monofosfat
- CF** (eng. *cystic fibrosis*) cistična fibroza
- CFLD** (eng. *cystic fibrosis related liver disease*) jetrena bolest pridružena cističnoj fibrozi
- CFRD** (eng. *cystic fibrosis related diabetes*) šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi
- CFTR** (eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu
- CFSPID** (eng. *CF screen positive inconclusive diagnosis*) pozitivni probir s nejasnom dijagnozom
- CRMS** (eng. *CFTR-related metabolic syndrome*) metabolički sindrom povezan s transmembranskim regulatorom provodljivosti za cističnu fibrozu
- DIOS** (eng. *distal intestinal obstruction syndrome*) sindrom distalne crijevne opstrukcije
- DNA** (eng. *deoxyribonucleic acid*) deoksiribonukleinska kiselina
- ECFS** (eng. *European Cystic Fibrosis Society*) Europsko društvo za cističnu fibrozu
- FEV<sub>1</sub>** (eng. *forced expiratory volume in 1 second*) forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
- ICM** (eng. *intestinal current measurement*) mjerenje razlike potencijala u crijevnoj sluznici
- IRT** imunoreaktivni tripsinogen
- NSWG** (eng. *neonatal screening working group*) radna grupa za novorođenački probir
- PAP** (eng. *pancreatitis-associated protein*) protein povezan s pankreatitisom

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1.	UVOD .....	1
2.	CISTIČNA FIBROZA.....	2
2.1	Definicija bolesti i epidemiološki podaci.....	2
2.2	Patofiziologija.....	4
2.3	Klinička slika.....	5
2.4	Dijagnostika.....	9
3.	NOVOROĐENAČKI PROBIR .....	13
3.1	Povijest probira za CF .....	15
3.2	Protokol probira za CF.....	18
3.2.1	Imunoreaktivni tripsinogen.....	18
3.2.2	Genetsko testiranje.....	20
3.3	Dugoročni rezultati probira .....	24
4.	ZAKLJUČAK.....	27
5.	ZAHVALE.....	28
6.	POPIS LITERATURE.....	29
7.	ŽIVOTOPIS.....	33

## **Sažetak**

### **Novorođenački probir za cističnu fibrozu**

**Lara Crnošija**

Cistična fibroza najučestalija je smrtonosna autosomno recesivno nasljedna bolest bijele rase. Uzrokovana je mutacijom CFTR-gena koji kodira za protein s funkcijom kloridnog kanala, a nalazi se na staničnoj membrani epitelnih stanica u mnogim organima. Posljedica mutacije je izlučivanje gustog sekreta koji uzrokuje disfunkciju organa. Postavljanje dijagnoze počinje pojavom simptoma, a oni se ponekad uoče nakon što su već nastala trajna oštećenja organa. Novorođenački probir je metoda postavljanja sumnje na cističnu fibrozu u asimptomatskoj fazi te pruža mogućnost ranog liječenja i sprečavanja komplikacija. Rani početak liječenja omogućava bolju plućnu funkciju, što je glavni faktor procjene trajanja života oboljelih. Probir se sastoji od raznih kombinacija mjerenja razine imunoreaktivnog tripsinogena iz suhe kapi krvi i DNA-testiranja, iza čega uvijek slijedi mjerenje razine klorida u znoju za potvrdu dijagnoze u novorođenčadi s pozitivnim rezultatom probira. Zbog velikog broja poznatih mutacija i mogućnosti intermedijarnih koncentracija klorida u znoju u manjeg broja novorođenčadi dijagnozu cistične fibroze ne možemo sa sigurnošću niti potvrditi niti odbaciti. To su izazovi probira i razlog sumnje u isplativost uvođenja probira u nacionalne programe. Ipak, višegodišnja iskustva zemalja u kojima se provodi probir za cističnu fibrozu govore u prilog takvog postupka, prvenstveno zbog pozitivnog utjecaja rane dijagnoze na dugoročno zdravlje oboljelih. Protokol probira treba odabrati sukladno demografskim značajkama populacije i tehničkim mogućnostima, a na razini zdravstvenog sustava potrebno je omogućiti trajno i strukturirano praćenje bolesnika otkrivenih probirom, ali i pacijenata i osoba s pozitivnim rezultatom probira ali nejasnom dijagnozom.

**Ključne riječi** : cistična fibroza, novorođenački probir

## Summary

### Newborn screening for cystic fibrosis

Lara Crnošija

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disease among Caucasians. It is caused by mutations in the CFTR gene whose product is a chloride channel protein, found on epithelial cells' membrane of many organs. The mutation leads to formation of thick, viscous mucus which causes organ dysfunction. Diagnosis of cystic fibrosis relies on recognition of clinical symptoms but at that point some organ damage can already be permanent. Newborn screening is a method offering an opportunity for diagnosis of asymptomatic infants enabling early treatment and prevention or delay of disease symptoms, such as malnutrition, poor growth, vitamin deficiency and reduced lung function. Early treatment provides better lung function, which is the main lifespan predictor. Screening protocol consists of different combinations of dried blood spot IRT measurement and DNA-testing, followed always by the sweat test to confirm the diagnosis in newborn screened-positive. Great number of known mutations and their ethnic and geographic diversity as well as possible borderline sweat test results lead to inconclusive screening results in some cases. This challenges protocol development and raises question regarding cost-effectiveness of including cystic fibrosis screening in national programmes. However, long-term studies speak in favour of screening implementation, mainly because of the favourable impact early diagnosis has on patient's general health and life-span. Screening protocol should be adjusted to demographic characteristics of the tested population and technical resources. Finally yet importantly, the health system must insure continuous multidisciplinary treatment and follow-up for patients diagnosed through screening, as well as for screened positive individuals with inconclusive diagnosis.

**Key words:** cystic fibrosis, newborn screening

## 1. UVOD

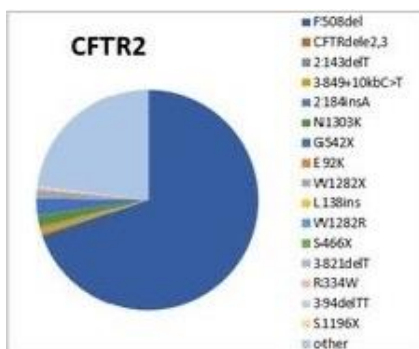
Cistična fibroza, bolest poznata i pod nazivima mukoviscidoza i bolest slanog poljupca, autosomno je recesivna nasljedna bolest s najvećom prevalencijom među pripadnicima bijele rase. Uzrok bolesti je mutacija CFTR-gena (eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) koji kodira protein s funkcijom kloridnog kanala. Osim regulacije protoka kloridnih iona, ima utjecaj i na regulaciju natrijevih iona, bikarbonatnih iona i vode, koji prate gradijent kloridnih iona (3). Poremećaj funkcije ovog proteina očituje se poremećajem lučenja egzokrinih žlijezda čiji sekret postaje pregust te tako dovodi do disfunkcije respiratornog, probavnog i spolnog sustava te do povećanog gubitka soli i vode znojenjem. Multisistemska zahvaćenost i progresija simptoma koji se javljaju od najranije dobi uzrokuje skraćenje životnog vijeka oboljelih osoba. Na dijagnozu cistične fibroze upućuju klinički simptomi, a najčešće su u vrijeme potvrde dijagnoze već prisutna trajna oštećenja organa. Uvođenjem novorođenačkog probira za CF sedamdesetih godina prošlog stoljeća, otvara se mogućnost ranijeg postavljanja dijagnoze i mogućnost početka liječenja u asimptomatskoj fazi, čime se odgađa pojava komplikacija, i poboljšavaju dugoročni ishodi bolesnika. Iako su se i tijekom razvoja programa novorođenačkog probira stručnjaci suočavali s brojnim izazovima i dilemama, od kojih su neki ostali nerazjašnjeni do danas, napredak u posljednjih nekoliko desetljeća je vidljiv te je primjena probira za CF sve veća (23).



## 2. CISTIČNA FIBROZA

### 2.1. Definicija bolesti i epidemiološki podaci

Cistična fibroza (CF) najučestalija je smrtonosna autosomno recesivna nasljedna bolest bijele rase. Bolest primarno zahvaća egzokrine žlijezde epitelnih organa što dovodi do stvaranja abnormalnog sekreta u različitim organskim sustavima. Iako se u medicinskoj literaturi spominje unazad nekoliko stoljeća, zbog svoje kompleksnosti i različitih kliničkih prezentacija, tek je 1938.godine, nakon što su na obdukciji dojenčadi umrle od malapsorpcijskog sindroma uočene karakteristične fibrozno – cistične promjene gušterače, prepoznata kao poseban entitet (1). Bolest je također poznata pod nazivima mukoviscidoza (lat. *mucus*=sluz, *viscum*=ljepilo) zbog stvaranja osobito gustog sekreta te kao „bolest slanog poljupca“ zbog povećanog udjela soli u znoju koji se izlučuje kožom. Bolest je uzrokovana mutacijom CFTR-gena (eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) koji je smješten na dugom kraku 7.kromosoma. Dosadašnjim istraživanjima otkriveno je oko 2000 mutacija, a najčešća je F508del, prisutna u oko 70% bolesnika u sjeverozapadnoj Europi i SAD-u (2). Na Slici 1 prikazana je raspodjela učestalosti mutacija CFTR-a gena.



**Slika 1** : Učestalost mutacija CFTR-gena

Preuzeto iz *CFTR2. Clinical and Functional Translation of CFTR* [pristupljeno 5.7.2020.] (dostupno na: <http://www.cft2.org> )

Iako je otkriven velik broj mutacija, samo tristotinjak njih dovodi do razvoja bolesti. Autosomno–recesivan način nasljeđivanja znači da je nužno da su oba naslijeđena gena mutirana kako bi se bolest razvila. Osobe koje imaju samo jedan mutirani gen su heterozigotni nosioci i ne razvijaju simptome bolesti, a pojavljuju se s učestalošću 1 na 25 osoba (3). Osobe koje naslijede oba mutirana gena mogu biti homozigoti za određenu mutaciju, što znači da su naslijeđene mutacije jednake, ili složeni heterozigoti, što znači da se mutacije na genima razlikuju. U normalnim uvjetima, CFTR-gen kodira za protein koji ima ulogu kloridnog kanala reguliranog koncentracijom cAMP-a i vrši transport kloridnih iona niz elektrokemijski gradijent, a ima ulogu i u regulaciji iona natrija i bikarbonata (3). Kanal je smješten na apikalnoj strani stanične membrane stanica bronhalnog epitela, crijeva, gušterače, žučnih vodova, žlijezda znojnice i sjemenovoda.

Klinička slika razlikuje se ovisno o naslijeđenim mutacijama koje variraju od blagih do teških, pa su radi lakšeg razumijevanja i veće preglednosti klasificirane u 6 glavnih skupina: klasa I koja obuhvaća nemogućnost sinteze cjelovitog i funkcionalnog proteina; klasa II koja se odnosi na nemogućnost stvaranja tercijarne strukture proteina; klasa III koja predstavlja nedostatak odgovora na stimulaciju CFTR proteina pomoću cAMP-a (eng. *cyclic adenosine monophosphate*) i pripadajuće protein kinaze A; klasa IV kod koje postoji problem u prijenosu elektrolita kroz poru ionskog kanala; klasa V koja je definirana smanjenom količinom proteina na apikalnoj strani membrane te klasa VI mutacija kod kojih se nalazi neravnoteža sinteze i degradacije CFTR proteina (4).

Incidencija cistične fibroze razlikuje se među rasama, a najveća je u bijeloj rasi s incidencijom 1 : 2500–3500 stanovnika. Osim rasnih razlika, važna je i razlika u stopama incidencije unutar iste rase i među državama. U Europi je tako najniža stopa u Portugalu i Finskoj i iznosi 1 : 6000 - 25000 , a najviša je u Ujedinjenom Kraljevstvu, Irskoj te Slovačkoj i iznosi 1 : 1200-2500 (5). Prema epidemiološkim studijama incidencija u Republici Hrvatskoj

je oko 1:3000, što znači da se godišnje očekuje 12 do 14 novih bolesnika (3,6). Međutim, liječi se oko 150 bolesnika, što svjedoči da se bolest ne prepoznaje i dijagnosticira dovoljno često (6).

## **2.2. Patofiziologija**

CFTR-protein ima funkciju ionskog kanala iz obitelji ABC-transportera koji vrši transport kloridnih iona niz njihov elektrokemijski gradijent, a konformacijske promjene kanala regulira razina cikličkog adenozin monofosfata. Osim regulacije transporta i koncentracija kloridnih iona, CFTR-protein regulira i transport natrijevih iona i molekula vode, koji prate gradijent klorida, što je važno za razumijevanje patofizioloških posljedica mutacije CFTR-gena. Disfunkcionalnost kanala uzrokovana mutacijama CFTR-gena dovodi do multisistemske bolesti koja zahvaća dišne putove, gušteraču, crijeva, žučne vodove, reproduktivni sustav i žlijezde znojnice. U normalnim okolnostima u žlijezdama znojnicama transportiraju se kloridni iona iz lumena u epitelne stanice i intersticij čime se sprečava prekomjerni gubitak soli znojenjem. U ljudi oboljelih od CF ta je reapsorpcija onemogućena što dovodi do porasta koncentracije klora u znoju. Povećana koncentracija klorida, koja u većine oboljelih iznosi više od 60mmol/L (7), zajedno s natrijem i vodom, daje karakterističan slani znoj što je jedan od glavnih znakova, ali i dijagnostičkih kriterija bolesti. U drugim organima u kojima nalazimo CFTR-protein, smjer prijenosa klorida je suprotan, iz stanica u lumen, što je zbog disfunkcionalnog kloridnog kanala onemogućeno pa se kloridi, natrij i voda zadržavaju unutar epitelnih stanica. Posljedično tome, sekret koji se izlučuje je gust i povećane viskoznosti. Gusti sekret u plućima teško se odstranjuje mukocilijarnim mehanizmima, dolazi do opstrukcije lumena bronhiola, povećanja rizika za nastanak infekcije i narušavanja plućne

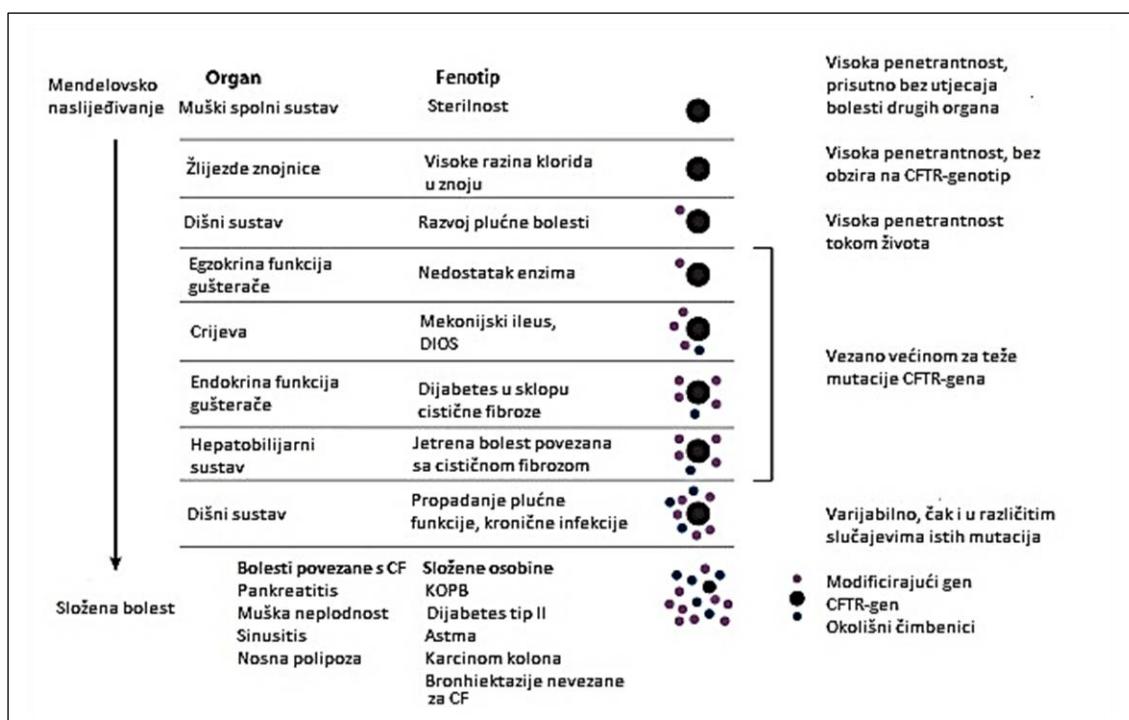
funkcije od najranije dobi, a plućna funkcija je važan faktor procjene težine bolesti i trajanja života (8). Opstrukcija gušteračnih vodova dovodi do destrukcije acinusa, masne degeneracije gušterače i gubitka egzokrine funkcije. Slične su posljedice i u žučnim vodovima te u sjemenovodu u kojima dolazi do opstrukcije sekretom i posljedične fibroze. Jedan od mogućih najranijih znakova cistične fibroze, mekonijski ileus, rezultat je crijevne opstrukcije, javlja se u 15-20% novorođenčadi i moguće je da se javi već prvog dana života. Mekonij je povećane gustoće i ljepljiv zbog neadekvatnog lučenja vode i bikarbonata u crijevo, što pogoduje začepljenju lumena crijeva.

### **2.3. Klinička slika**

Klinička slika pacijenata oboljelih od CF može se prezentirati različito, a kompleksnost kliničke prezentacije ove bolesti rezultat je više faktora, što je prikazano na Slici 2. Naslijeđene mutacije gena, kao što je ranije navedeno, variraju od blagih do teških. Za većinu kliničkih manifestacija nema čvrste korelacije genotipa i fenotipa. Dobra korelacija genotipa i fenotipa očituje se u funkciji vas deferensa te u koncentraciji klorida u znoju. Ukoliko je pacijent složeni heterozigot, klinička prezentacija načelno je određena blažom mutacijom. Prema klasifikaciji (4), klase mutacija I-III uključuju teške mutacije koje se povezuju s insuficijencijom gušterače, izrazito smanjenom plućnom funkcijom i bržim sniženjem vrijednosti FEV1 (eng. *forced expiratory volume in one second*) (9,10). S druge strane, postoje okolišni čimbenici i tzv. modificirajući geni, čije prisustvo ili odsutstvo ima značajan utjecaj na fenotip oboljele osobe (11). Produkti modificirajućih gena mogu utjecati na ekspresiju CFTR-gena, mogu modulirati osjetljivost na infekcije i upalni odgovor. Geni

povezani sa mukocilijarnim aparatom te obnovom oštećenja epitela mogu biti značajni za fenotip plućne bolesti, a gastrointestinalne komplikacije mogu modulirati geni povezani sa aktivacijom proteolize i nastajanjem fibroze (12).

Uz širok raspon mogućih kliničkih oblika bolesti, za dugoročni tijek bolesti i trajanje života važna je mogućnost pružanja kontinuirane, multidisciplinarnе zdravstvene skrbi ,koja je pacijentima oboljelima od cistične fibroze potrebna od samoga početka.



CF= cistična fibroza; CFTR= transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu;

DIOS= distalni intestinalni opstruktivni sindrom; KOPB= kronična opstruktivna plućna bolest

**Slika 2** : Prikaz utjecaja naslijeđa, modificirajućih gena i okolišnih čimbenika na različite organske sustave oboljelih od cistične fibroze

( Preuzeto iz (13))

Prije sedamdesetak godina, oboljeli od cistične fibroze umirali su unutar prve godine života zbog malapsorpcije te je i bolest u početku bila karakterizirana kao dio malapsorpcijskog sindroma. Napretkom znanja o bolesti, zahvaljujući brojnim istraživanjima zbog kojih se CF smatra jednom od najviše proučavanih monogenetskih, recesivnih bolesti u humanoj genetici (13), prosječna dob preživljenja se postupno produžuje (14), a plućna je funkcija postala glavnim čimbenikom skraćenog životnog vijeka i prediktorom smrti (8). Histološki nalaz pluća normalan je samo pri rođenju, no odmah potom počinju patofiziološka zbivanja, čak i kad simptomi respiratornog sustava nisu uočljivi, i progrediraju tokom života. Mukocilijarni sustav ovisi između ostalog o normalnoj hidraciji dišnog sustava, što je preduvjet za uklanjanje sekreta iz distalnih dijelova bronhalnog stabla retrogradno prema traheji. Gusti, dehidrirani, ljepljivi sekret nastao kao posljedica poremećenog prometa elektrolita zbog disfunkcije CFTR-proteina, onemogućava normalno funkcioniranje trepetljika te sekret zaostaje i začepљуje dišne puteve. Sekret koji se ne odstranjuje postaje povoljna podloga za razvoj infekcija. Simptomi se mogu javiti odmah po rođenju ili tek nakon nekoliko mjeseci ili godina, a brzina progresije je također različita. Najčešći početni simptom je neproduktivni, iscrpljujući kašalj, posebno izražen noću. Povećana mogućnost naseljavanja mikroorganizama (3), dovodi do bronholitisa, bronhitisa, recidivirajućih bronhopneumonija i vidljivih znakova kronične bronhopneumonije. Rentgenske snimke upućuju na hiperinflaciju pluća. U pacijenata oboljelih od CF često dolazi do kolonizacije s *Pseudomonas aeruginosa*, bakterijom koja može u procesu adhezije na respiratorni epitel stvoriti biofilm<sup>1</sup>. Biofilm znatno smanjuje učinkovitost zaštitnih mehanizama domaćina i otežava standardno antibiotsko liječenje, pa je infekciju *Pseudomonasom* u ovom obliku praktički nemoguće izliječiti (15).

---

<sup>1</sup> sesilna zajednica mikroorganizama čije su stanice ireverzibilno povezane sa supstratom i međusobno, te uklopljene u izvanstanični matriks polisaharidnih polimera koji su same stvorile, a ispoljavaju izmijenjen fenotip uslijed promijenjene brzine razmnožavanja i transkripcije gena koje ne uočavamo u planktonskih organizama

Općenito govoreći, plućna bolest u cističnoj fibrozi obilježena je periodičkim egzacerbacijama, a progresija bolesti dovodi do nastajanja atelektaza, peribronhalne fibroze, bronhiektazija i konačno respiratorne insuficijencije.

Osim dišnog sustava, mutacija CFTR-gena veliku penetrantnost pokazuje i u probavnom sustavu, zahvaćajući gušteraču, hepatobilijarni sustav i crijeva. Kronična insuficijencija gušterače nalazi se u oko 90% oboljelih (16). Nedostatna egzokrina funkcija gušterače dovodi do maldigestije i malapsorpcije, posljednično tome do malnutricije što se očituje nenapredovanjem djeteta u rastu i pothranjenošću. Zbog maldigestije, stolica je kašasta i masna. Nedostatak enzima gušterače dovodi do malapsorpcije masti i do deficita vitamina A, D, E i K, a kao posljedica toga, simptomi ove bolesti mogu se očitovati drugim bolestima, kao što su anemija, noćno sljepilo, osteoporoza ili poremećaji krvarenja. Ovo je važno imati na umu, kako bi se cistična fibroza uključila u diferencijalnu dijagnozu navedenih bolesti. U kasnijoj dobi, moguće je propadanje i endokrine funkcije gušterače koja u 25-30% bolesnika dovodi do dijabetesa u sklopu cistične fibroze (CFRD, eng. *cystic fibrosis related diabetes*) (17). Deficit probavnih enzima u kombinaciji s poremećenim izlučivanjem žlijezda i drugih epitelnih stanica crijeva pogoduje dehidraciji crijevnog sadržaja, pa može doći do opstrukcije crijeva. U novorođenačkoj dobi tako nastane mekonijski ileus. Jedna od najranijih komplikacija opstrukcije crijeva je intrauterina perforacija crijeva sa sterilnim mekonijskim peritonitisom. U kasnijoj životnoj dobi, crijevna opstrukcija može rezultirati sindromom distalne crijevne opstrukcije (DIOS). Jetrena bolest povezana s cističnom fibrozom (CFLD, eng. *cystic fibrosis related liver disease*) klinički se očituje vrlo različito, od asimptomatskih obika do ciroze. U ranoj dobi može se očitovati kao produljena (ali prolazna) novorođenačka kolestatska žutica, nekad se samo uoče ultrazvučne promjene ili povišene aminotransferaze, a nekad (iako rijetko) kao kronična jetrena bolest sa svim komplikacijama ciroze i histološkim nalazom fokalne bilijarne ciroze. Nakon plućne bolesti, jetrena bolest je drugi najčešći uzrok smrti bolesnika s CF, u do 3% smrtnih ishoda (18).

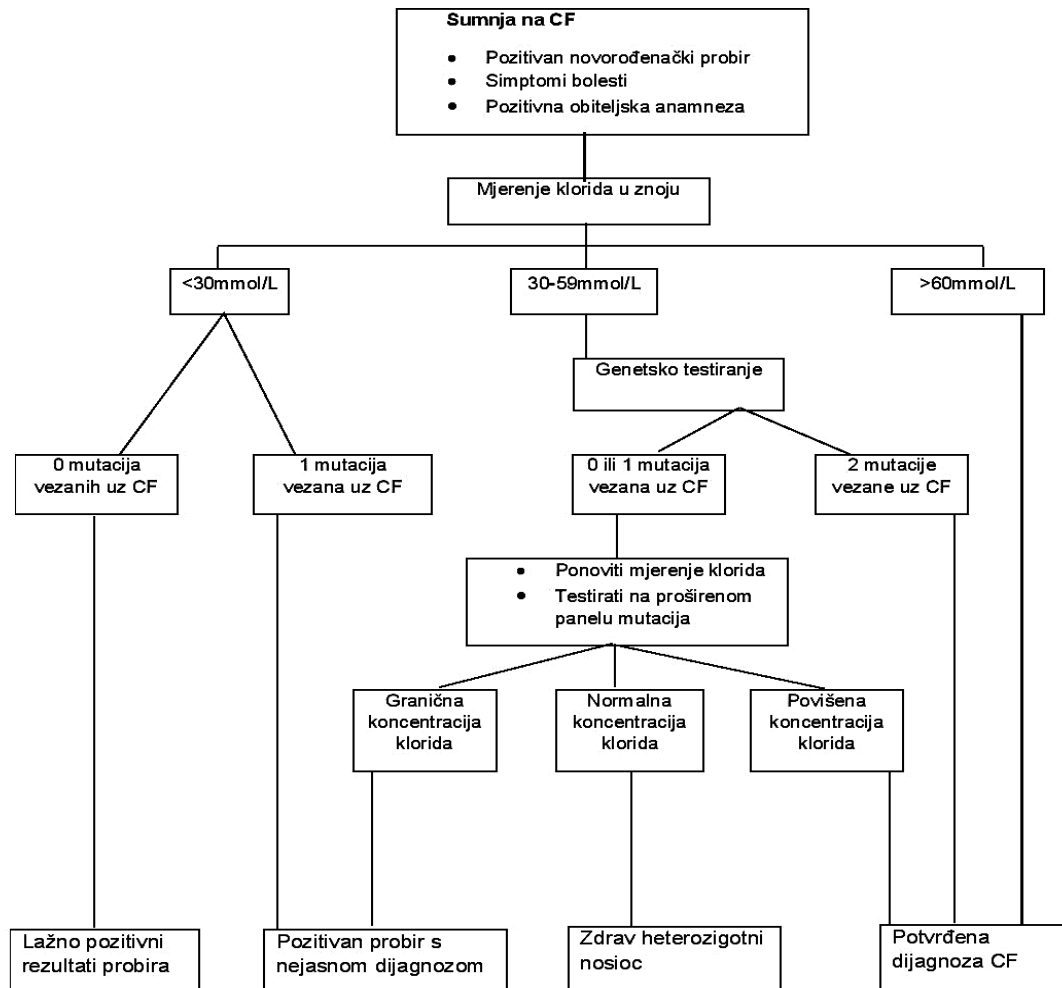
Prekomjerni gubitak soli znojenjem uzrokovan je disfunkcijom reapsorpcije klorida iz lumena žlijezda znojnica, a u slučaju febriliteta djeteta ili tijekom toplijeg vremena, gubitak natrija i klorida može dovesti do hiponatrijemijske dehidracije i hipokloremične metaboličke alkaloze.

CFTR-kanali unutar spolnog sustava dovode do opstrukcije sjemenovoda i fibroze, što rezultira nepolodnošću u muškaraca, s prevalencijom oko 80%. Žene su fertile, ali je začeće otežano zbog viskoznog sekreta (11).

## **2.4. Dijagnostika**

Dijagnoza cistične fibroze temelji se na anamnezi, kliničkoj slici i specifičnim laboratorijskim nalazima. Imajući na umu široki raspon kliničke prezentacije bolesti i simptoma koji mogu upućivati na veći broj bolesti; različitu težinu simptoma i različitu dob pojavljivanja, lako je zaključiti da postavljanje dijagnoze često nije ni malo jednostavno. Brojna istraživanja dovela su do jasnijeg razumijevanja genotipa i fenotipa ove bolesti, ali sukladno s time javlja se potreba za stalnim evaluacijama dijagnostičkih kriterija. Posljednji međunarodno prihvaćeni hodogram za dijagnozu CF prikazuje Slika 3.





**Slika 3** : Dijagnostički kriteriji za cističnu fibrozu  
 Prema: *Farrell i sur.. (27)*

Valja istaknuti da je usprkos brojnim znanstvenim dostignućima mjerenje razine klorida u znoju bio i ostao glavni, tj. standardni test za dijagnosticiranje CF. Temelji se na činjenici da se ioni klora iz znoja reapsorbiraju isključivo putem CFTR-kanala. Stoga je povećana koncentracija klorida u znoju vjerni odraz disfunkcije CFTR-proteina. Izvodi se u dva koraka. Iontoforezom pilokarpin-nitrata izaziva se znojenje na ograničenom području kože, a zatim se provodi laboratorijska analiza znoja. Iako postoji više metoda, titracijska metoda je ona koju treba primijeniti za potvrdu dijagnoze cistične fibroze, prema smjernicama američkog i europskog društva za cističnu fibrozu (27). Interpretacija vrijednosti klorida u znoju navedene su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Vrijednosti koncentracije klorida u znoju

Normalna koncentracija klorida u znoju	<30 mmol/L
Granična koncentracija klorida u znoju	30-59 mmol/L
Povećana koncentracija klorida u znoju	>60mmol/L *

\*Vrijednost gotovo patognomonična za CF

Mjerenje transepitelnih potencijala u nosu još je jedan od mogućih laboratorijskih pokazatelja disfunkcije CFTR bjelančevine i može se upotrijebiti za dijagnozu CF. Temelji se na relativnoj nepropusnosti sluznice nosa zbog disfunkcije CFTR-proteina, a uz povećanu reapsorpciju natrija, što dovodi do povećanja razlike potencijala. Izvodi se relativno rijetko i u malo laboratorija. Ovaj test je samo djelomično pouzdan, jer patološki nalaz može biti rezultat upalno promijenjene sluznice ili postojanja nosnih polipa. Stoga uvijek treba barem dva puta izmjeriti nosne potencijale, odnosno ponoviti test. Ukoliko postoji normalan protok kloridnih iona, to je sigurni znak da osoba nije oboljela od CF (19).

Moguće je i mjeriti razliku potencijala u bioptatu rektalne sluznice (eng. *intestinal current measurement*, ICM) za dokazivanje disfunkcije CFTR bjelančevine. Mjeri se protok klorida kroz crijevnu sluznicu, ovisno o prisutnosti različitih promotora ili inhibitora transporta iona. Ova je metoda još manje dostupna i izvodi se samo u specijaliziranim ustanovama za cističnu fibrozu.

DNA analiza koristi se u prenatalnoj i postnatalnoj dijagnostici CF. Djelomični nedostatak ove metode je veliki broj poznatih mutacija i financijska neopravdanost provedbe testiranja na sve poznate mutacije. Najčešće se testira 30 – 50 mutacija za koje se ustanovilo da se najčešće pojavljuju u određenoj populaciji (2).

Novorođenački probir za cističnu fibrozu metoda je ranog postavljanja sumnje na bolest, iza čega slijede postupci potvrde dijagnoze, sve sa ciljem ranijeg početka liječenja i poboljšanja kvalitete života oboljelih. O ovoj metodi će biti riječ u daljnjem tekstu.

### 3. NOVOROĐENAČKI PROBIR

Novorođenački probir (eng. *screening*) sustav je organiziranog traganja za određenim prirođenim bolestima, a obuhvaća najčešće cjelokupnu novorođenačku populaciju. Provodi se u nekoliko koraka, započinje skupljanjem uzoraka nedugo nakon rođenja, zatim slijedi laboratorijska analiza, a ovisno o dobivenim rezultatima, nastavlja se s daljnjim pretragama i zbrinjavanjem djeteta i obitelji te praćenjem zdravstvenog stanja oboljele osobe. Vrlo je važno provoditi redovitu evaluaciju cjelokupnog programa. Probir pripada mjerama sekundarne prevencije, što po definiciji znači prepoznavanje „*potencijalnih*“ bolesnika, tj. onih koji su još u pretkliničkoj fazi, kako bi se moglo intervenirati prije razvoja manifestne bolesti, s ciljem produženja životnog vijeka i poboljšanja kvalitete života, a također kako bi se smanjio mortalitet i morbiditet unutar određene populacije (20). Cilj probira je brzim i relativno jednostavnim testom obuhvatiti veliki broj ljudi, pa je također važno da je zdravstvena njega dostupna široj populaciji (21). Prije uvođenja probira, važno je napraviti analizu i procijeniti zadovoljava li bolest kriterije koji uključuju dovoljno veliku učestalost bolesti, nemogućnost pravodobne kliničke dijagnoze, dostupnost terapije, prikladan laboratorijski test te prihvatljive troškove provođenja probira. Uvođenje probira medicinska je intervencija, ali jednako tako je i socijalna intervencija (22).

Testovi probira imaju za cilj prepoznavanje potencijalnog rizika, što nikako nije isto kao i dijagnoza bolesti, pa je time i točnost tih testova manja, a to dovodi do određenog broja lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza. Testovi su određeni osjetljivošću i specifičnošću. Osjetljivost određenog testa je sposobnost točnog prepoznavanja pojedinaca koji su bolesni, i u visoko osjetljivom testu postojat će mali broj lažno negativnih nalaza, odnosno onih oboljelih koji su ostali neprepoznati. Specifičnost govori o mogućnosti testa da ispravno prepozna zdrave osobe kao negativne (tj. zdrave) i u tom slučaju postojat će malo lažno pozitivnih nalaza. Za probir, gdje je cilj prepoznati bolesne pojedince, pogodniji su testovi

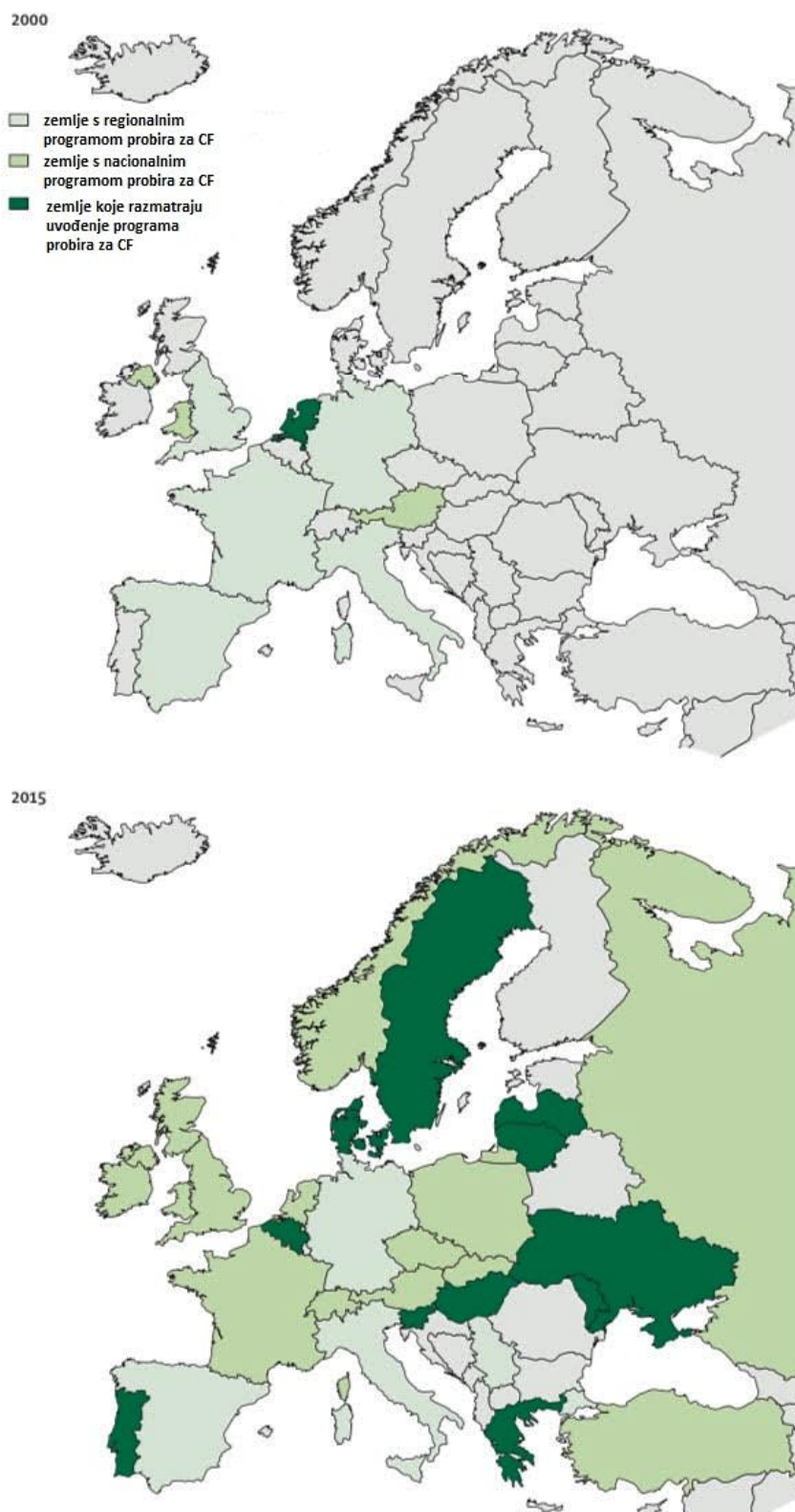
visoke osjetljivosti (20). Idealnog testa nema, ali je važno procijeniti omjer osjetljivosti i specifičnosti, u skladu sa bolešću koju obuhvaćamo probirom te rizikom koji nose pogrešni rezultati

Kao što je već navedeno, cilj probira je prepoznavanje rizika u asimptomatskoj fazi bolesti pa bi lažno pozitivni ili lažno negativni nalazi mogli nepovoljno utjecati i na fizičko i na mentalno zdravlje osobe. Treba također uzeti u obzir posebnu osjetljivost pedijatrijske populacije na lažno pozitivne nalaze, zbog kojih će se dijete izložiti nepotrebnim pretragama i zahvatima, a da bolesti nema. To nije samo nepotrebno i neekonomično opterećenje za zdravstveni sustav, nego i izuzetno traumatično i negativno iskustvo za obitelj. Lažno negativni nalazi će, naprotiv, značiti da se bolesnika ne prepozna u asimptomatskoj fazi i tako se propusti pravodobno liječenje (20,22).

Uvođenje probira zahtijeva detaljno razmatranje svih faktora, jer osim medicinskih, javljaju se i socijalna, etička i pravna pitanja. Potrebno je procijeniti je li korist dijagnosticiranja veća od mogućih negativnih ishoda, zatim postoji li tehnička mogućnost provođenja probira na nacionalnoj razini te koliko je financijsko opterećenje takvog programa. Važno je također pažljivo odabrati protokol probira i jasno postaviti dijagnostičke kriterije, kako se ne bi javio veliki broj rezultata u tzv. "sivoj zoni", koji ne govore definitivno u prilog jasnog rizika, ali postaje medicinski i etički upitno može li ih se smatrati negativnima.

### 3.1. Povijest probira za CF

Početak razvoja programa novorođenačkog probira za CF seže u kasne sedamdesete godine prošlog stoljeća, kad je prepoznato značenje imunoreaktivnog tripsinogena (IRT) u ranoj detekciji novorođenčadi oboljele od CF (23). Imunoreaktivni tripsinogen enzimski je prekursor koji luči gušterača, a smatra se da je njegovo povećanje u krvi osoba oboljelih od CF posljedica opstrukcije gušteračnih izvodnih kanala zbog čega su enzimi abnormalno preusmjereni u cirkulaciju (24). Ovaj test nije dijagnostički jer IRT može biti povišen i u drugim stanjima, ali je najčešći razlog povećanja upravo CF. Stoga je mjerenje razine imunoreaktivnog tripsinogena postalo temelj tj. prvi korak u osmišljavanju protokola probira. Otada se postupno uvodi probir na cističnu fibrozu diljem svijeta, na regionalnoj ili nacionalnoj razini, a usporedno se provode istraživanja, evaluacije i brojne studije koje proučavaju pozitivne i negativne strane programa. Zbog brojnih pitanja i nemogućnosti stvaranja konsenzusa oko protokola probira, u početku su stručnjaci bili skeptični oko stvarne medicinske i ekonomske koristi probira. Iako do danas ne postoji jedinstveni protokol probira za CF, postoje jasni dokazi koji govori u prilog uvođenju probira za cističnu fibrozu, te je cjelokupni program ušao iz faze razvoja u fazu konsolidacije i daljnjeg usmjerenja ka optimizaciji (23).



**Slika 4:** Ekspanzija programa novorođenačkog probira za CF u Europi  
( Preuzeto iz (23))

Slika 4 prikazuje napredak u širenju programa probira u petnaestogodišnjem razdoblju od 2000. do 2015. unutar Europe, što govori u prilog prepoznavanja koristi istog. Europsko društvo za cističnu fibrozu (eng. *European CF Society, ECFS*) osnovalo je 2004. radnu grupu (eng. *newborn screening working group, NSWG*) kako bi pratila programe probira, poticala uvođenje programa te uspostavila konsenzus za izazove s kojima se zemlje susreću tijekom implementacije probira. Do kraja 2015.godine, u Europi je uvedeno 17 nacionalnih te 4 regionalna programa (Španjolska, Italija, Njemačka i Srbija (Vojvodina)) (25). Osim u Europi, skrining se od 2007. godine provodi u Kanadi (29), a od 2010. omogućeno je testiranje novorođenčadi na velikom dijelu teritorija Sjedinjenih Američkih Država (32). Prema europskom istraživanju iz 2015., zemlje koje se još nisu odlučile za uvođenje probira, kao najčešći razlog navode nedostatak financijskih sredstava (25).

Jedan od glavnih razloga koji govori u prilog uvođenju novorođenačkog probira za CF jest činjenica da je prepoznavanje bolesnika bez probira odgođeno zbog velike varijacije u vremenu pojave simptoma, kao i u težini simptoma, posebno ako uzmemo u obzir da manje od 20% bolesnika razvije kliničke manifestacije bolesti u novorođenačkom i ranom dojenačkom razdoblju (27,33). Istodobno, postoje uvjerljivi dokazi o boljem ishodu bolesnika koji se počnu liječiti odmah po rođenju, u asimptomatskoj fazi (27).



## **3.2. Protokol probira za CF**

Prvi korak u provođenju probira za CF je uzimanje uzorka suhe kapi krvi iz pete novorođenčeta, najčešće u razdoblju između 48 i 72h poslije porođaja (25,26,31), i taj je postupak zajednički za svaki probir. U krvi se mjeri razina imunoreaktivnog tripsinogena (IRT), a vrijednosti koje se smatraju graničnim za pozitivan nalaz određuju države pojedinačno za svoj program, i te vrijednosti su u rasponu od 60 do 90 µg/L, ovisno o laboratoriju (25,29,32,34). Najčešće se uzima kao prijelomna vrijednost za pozitivan test koncentracija iznad 60 µg/L (25). Postavi li se razina previsoko, to može dovesti do prevelikog broja slučajeva koji „izbjegnu“ probiru i propusti se rana dijagnoza, kao što je pokazala komparativna studija programa u Texasu, Coloradu i Wyomingu. Uz postavljenu prijelomnu vrijednost na 105 µg/L dijagnosticiralo se 57 slučajeva manje nego da je za iste uzorke granična koncentracija bila 60 µg/L (35). Zamke i nedostatke prenisko postavljene prijelomne vrijednosti IRT opisali su Kharazzi i sur. u petogodišnjoj kalifornijskoj studiji (32). Dokazali su da se uz taj protokol doduše obuhvatili vrlo rijetki slučajevi oboljelih koji imaju IRT niži od 60 µg/L, ali se istodobno neopravdano optereti zdravstveni sustav i financijski i organizacijski naknadnim testiranjima zapravo zdravih osoba, kao i dugoročnim praćenjem ispitanika s nejasnim rezultatom probira, a sve na račun neznatnog povećanja osjetljivosti testa, manjim od 2% (32).

### **3.2.1. Imunoreaktivni tripsinogen**

Kako je ranije navedeno, imunoreaktivni tripsinogen nije dijagnostički marker CF, a isto tako njegove vrijednosti variraju u postnatalnom razdoblju (34), što je važno naglasiti pri planiranju nacionalnog programa, jer nije svejedno kojeg dana života se uzima uzorak krvi za analizu.

Važno je također naglasiti da 30% novorođenčadi s mekonijskim ileusom kao prvom manifestacijom CF, ima normalne vrijednosti IRT (30).

Drugi postupci odnosno koraci u probiru, ako se nađe patološka koncentracija IRT, razlikuju se od zemlje do zemlje, što znači da nijedan protokol nije idealan. Mogući su ovi koraci:

- 1) DNA testiranje (IRT/DNA protokol)
- 2) još jedno mjerenje vrijednosti IRT, a zatim DNA testiranje (IRT/IRT/DNA protokol)
- 3) IRT/DNA/IRT protokol, pri čemu se drugo kontrolno mjerenje IRT vrši 21.dana života (25).

Uključivanje DNA-testa u protokol dovelo je do povećanja pozitivne prediktivne vrijednosti testa ( $PPV = \frac{\text{broj stvarno pozitivnih nalaza}}{\text{zbroj stvarno pozitivnih i lažno pozitivnih nalaza}}$ ), što znači manji broj lažno pozitivnih rezultata (25).

Prednost uvođenja drugog, ponovljenog mjerenja razine IRT očituje se u konačnom omjeru otkrivenih zdravih nositelja mutiranog gena naspram osoba koje su dijagnosticirane kao oboljeli od CF. Tako je uporaba IRT/DNA protokola u Winsconsinu identificirala 10 nositelja na 1 stvarno oboljelog i 8 nositelja na 1 oboljelog u programu Massachusettsa, naspram prosječno 2,5 nositelja na 1 stvarno oboljelog nakon uvođenja IRT/IRT/DNA protokola (35).

Da bi se povećala specifičnost probira, može se uz imunoreaktivni tripsinogen mjeriti vrijednost još jednog biokemijskog markera, proteina povezanog s pankreatitisom (eng. *pancreatitis-associated protein*, PAP), koji je povišen u upalnim stanjima gušterače (34). Studije su pokazale korist ovog markera u povećanju osjetljivosti testa u multietničkim populacijama ukoliko je panel mutacija ograničen i nema mogućnost proširenja na rijeđe mutacije(37).

### 3.2.2. Genetsko testiranje

Drugi korak je genetsko ispitivanje mutacija CFTR-gena. Kako je broj poznatih mutacija prevelik te bi bilo tehnički teško izvedivo i financijski neopravdano vršiti testiranje na sve, svaka zemlja za svoj program slaže panel mutacija koje su najčešće u populaciji koja se testira. Broj mutacija koje su obuhvaćene panelom može varirati od 4 do 644 mutacije (25), a odabir je najčešće uvjetovan demografskom slikom stanovništva. Za primjer razlika među državama, Norveška je program započela panelom od 38 mutacija, ali je zbog demografskih promjena proširila panel na 92 mutacije (31), Francuska vrši testiranje na 30 mutacija (26), Kanada na 42 mutacije (29), a paneli u Kaliforniji variraju između 28 i 40 mutacija (32). Problem u ovom koraku testiranja javlja se u državama s heterogenim stanovništvom, s obzirom na različite prevalencije cistične fibroze među različitim rasama.

Manje česte mutacije prisutne su najviše među ne-europskim stanovništvom. Drugi problem dijagnostike ne-europskog stanovništva je što su istraživanja pokazala da Afroamerikanci imaju sklonost višim razinama IRT pri rođenju, dok Azijati imaju sklonost nižim vrijednostima IRT, a razlozi za to još nisu otkriveni (36).

Posljednji korak uključuje tzv. znojni test i mjerenje koncentracije kloridnih iona u znoju, što je nužno za konačnu potvrdu dijagnoze i potrebno ga je učiniti u svake osobe sa sumnjom na CF. Kao što je prikazano u Tablici 2, vrijednosti iznad 60 mmol/L znače da je izlučivanje klorida znojem povećano, a vrijednosti između 30 i 59 mmol/L predstavljaju granične vrijednosti.

Daljnji postupci za bolesnike ovise o ishodu ranije opisanih koraka, tj. DNA analize i vrijednosti klorida u znoju :

- 1) Ako se otkriju 2 mutacije vezane za CF, dijagnoza je potvrđena. Prema međunarodnom konsenzusu međutim svejedno treba odrediti kloride u znoju (27), a poželjno je učiniti i DNA analizu roditelja kako bi se ustvrdilo jesu li mutacije naslijeđene ili nastale *de novo*.
- 2) U slučaju pronalaska samo jedne CF mutacije, ostaje sumnja na bolest i opet treba odrediti kloride u znoju. Ako je koncentracija klorida povišena, to je dokaz CFTR disfunkcije i potvrda dijagnoze CF. Preporučljivo je tada ponoviti DNA testiranje na prošireni broj mutacija, da se identificira i druga mutacija.

Ako su koncentracije klorida normalne, novorođenče je zdrav heterozigotni nosioc mutacije.

- 3) Ako nijedna mutacija nije otkrivena, opet treba odrediti kloride u znoju. Ako je nalaz normalan, nema disfunkcije CFTR bjelančevine i zaključujemo da je test probira lažno pozitivan. Postoje osobe u kojih se DNA panelom u probiru ne otkrije mutacija, ali su kloridi u znoju povišeni. Oni imaju CF. Uputno je ponoviti DNA testiranje na prošireni broj mutacija, jer točno prepoznavanje mutacije ima implikacije u genetskom savjetovanju, a eventualno i u liječenju.
- 4) Postoji i četvrta opcija ishoda, a to je grupa osoba s nejasnim rezultatima, odnosno to su pojedinci u kojih ne možemo sa dovoljnom sigurnošću niti potvrditi niti opovrgnuti dijagnozu temeljem rezultata probira, uključujući i znojni test. Može biti riječ o postojanju mutacije na samo jednom alelu, uz granične vrijednosti klorida u znoju. Može se raditi o osobi s mutacijama na oba alela, od kojih je barem jedna povezana s kliničkom slikom CF, a uz normalne vrijednosti klorida u znoju (30). U oba scenarija govorimo o pozitivnom probiru s nejasnom dijagnozom (CFSPID; eng. *CF screen positive inconclusive diagnosis* ili CRMS; eng. *CFTR-related metabolic syndrome*) (26,35). To je

više deskriptivna oznaka nego prava dijagnoza, jer označava novorođenče koje nema bolest, ali ima brojne rizične faktore za razvoj stanja nalik CF u budućnosti.

U slučaju ovog ishoda, novorođenče i roditelje potrebno je uputiti u referentni centar za cističnu fibrozu. Ovisno o preporuci stručnjaka, ponavljaju se laboratorijski testovi i genetska analiza, prati se razvoj kliničke slike novorođenčeta, a preporuča se i genetsko savjetovanje za roditelje kako bi im se jasno objasnili svi nalazi i njihovo značenje (27).

**Tablica 2.** Prikaz dijagnostičkih definicija vezanih uz kriterije dijagnoze CF

Prema: *Clinical care guidelines for diagnosis of CF (27)*

DIJAGNOSTIČKE DEFINICIJE	
Cistična fibroza	Dijagnoza je postavljena kad pojedinac ima kliničku prezentaciju bolesti i dokaz o disfunkciji CFTR-proteina.
CFSPID / CRMS	Novorođenčad s pozitivnim testom probira za CF + Vrijednost koncentracija klorida u znoju <30mmol/L i 2 CFTR mutacije, od kojih barem jedna ima nejasan utjecaj na fenotip <i>iii</i> graničnu vrijednost nalaza klorida u znoju (30-59mmol/L) i 1 ili 0 mutacija povezanih s CF
CFTR-vezana bolest	Monosimptomatski klinički entitet povezan s disfunkcijom CFTR-proteina, u osoba koja ne ispunjava dijagnostičke kriterije za CF (npr. rekurentni pankreatitis, kongenitalna opstrukcija vas deferens)
Izbjegavati ranije izraze „atipična“ ili „neklasična“ CF jer ne postoji konsenzusna definicija tih pojmova	

CFSPID= *CF screen positive inconclusive diagnosis, pozitivni probir s nejasnom dijagnozom*

CRMS = *CFTR-related metabolic syndrome, pozitivni probir s nejasnom dijagnozom*

Postupak novorođenačkog probira uvijek je izvor stresa, anksioznosti i neizvjesnosti za roditelje, osobito dok se ne dovrši dijagnostički postupak i dijagnoza potvrdi ili opovrgne. Zato je važno cjelokupni protokol obaviti u što kraćem razdoblju. Najviše je traumatična situacija u kojoj je konačni rezultat nejasan jer se neizvjesnost nastavlja i podrazumijeva dugoročna praćenja i „iščekivanje“ hoće li se bolest potvrditi ili opovrgnuti. Umješnost u komunikaciji ključan je čimbenik uspješnosti cjelokupnog procesa probira, jer je potrebno objasniti roditeljima da je njihovo dijete u probiru prepoznato kao pozitivno za CF, iako bez jasnih kliničkih znakova i simptoma, no postoji mogućnost da ih razvije nekad u budućnosti (32). Kao i kod svake nasljedne bolesti, važno je genetsko savjetovanje roditelja, a treba ga učiniti što ranije, po mogućnosti isti dan kad je testiranje provedeno (30). U istraživanju koje je analiziralo utjecaj lažno pozitivnih rezultata probira na obitelj, utvrđen je znatno veći broj odlazaka liječniku i hospitalizacija djece, u usporedbi s djecom koja su imala negativne rezultate probira. S druge strane, majke djece s lažno pozitivnim rezultatom probira nisu češće odlazile liječniku primarne medicine ili specijalistu iz razoga vezanih za mentalno zdravlje u prvoj postpartalnoj godini (39).

### **3.3. Dugoročni rezultati probira**

Počeci probira sežu 40 godina unazad, ali najveći razvoj i ekspanzija dogodila se u posljednjem desetljeću. Dugogodišnja istraživanja odgovorila su na neka pitanja s početka uvođenja probira, a razvoj saznanja o samoj cističnoj fibrozi, kao i napredak tehnologije u svrhu dijagnostike ali i terapijskih opcija otvaraju nove izazove s kojima će se tek trebati suočiti. Bez obzira na brojne razlike u planu i izvedbi programa novorođenačkog probira za CF, smatra se da bolesnici u svim sredinama s probirom, neovisno o protokolu imaju bolje preduvjete za poboljšanje kvalitete života nego u slučajevima konvencionalne metode

dijagnostike (28). Rezultati istraživanja u šestogodišnjem periodu u Kanadi pokazali su da se novorođenčad i djeca otkrivena probirom hospitaliziraju rjeđe zbog plućnih egzacerbacija, i da su hospitalizacije kraće. Udio infekcija *P.aeruginosa* iznosi 30% kod djece dijagnosticirane probirom, u usporedbi sa 60% kod djece koja su dijagnosticirana nakon pojave kliničkih simptoma. U slučaju ranog otkrivanja bolesti, moguće je donekle prevenirati, odnosno odgoditi oštećenja pluća (29).

Retrospektivna studija u Italiji pokazala je povezanost preživljenja, težine kliničke slike i načina uvođenja dijagnoze (probirom ili konvencionalno, nakon pojave simptoma). U bolesnika s težom kliničkom slikom, 20-ogodišnje preživljenje iznosi 85% za one dijagnosticirane probirom, a 64% za bolesnike dijagnosticirane konvencionalnim metodama. U slučaju srednje teške bolesti, za prvu skupinu 20-ogodišnje preživljenje iznosi 98%, a dijagnosticiranih konvencionalnim metodama 93%. Produženje trajanja života rezultat je više faktora: kvalitetnija skrb u multidisciplinarnim centrima za cističnu fibrozu, veći broj pacijenata s blažom kliničkom slikom otkrivenih probirom i mogućnost pružanja specifične, agresivne terapije osoba čija je bolest rano otkrivena. Rezultati studije pokazuju da je dugoročna korist posebno izražena kod pacijenata s težom kliničkom slikom, dok za slučajeve s blagom kliničkom slikom nema statistički značajne razlike (42).

Osim opisanog utjecaja na plućnu bolest i očekivano trajanje života, dokazana je povezanost rane dijagnoze s konačnom visinom bolesnika. Usporedba visine, težine i opsega glave dijagnosticiranih probirom i u onih u kojih je bolest utvrđena konvencionalno, pokazuje prednost rane dijagnoze. Klinička pothranjenost je češća u bolesnika dijagnosticiranih nakon pojave simptoma, a valja istaći da ta grupa bolesnika ne uspijeva dostići istu visinu kao oni dijagnosticirani probirom, iako su liječeni na isti način. Uočene su i razlike u opsegu glave. Također, primjećen je linearni napredak u rastu i razvoju od najranije dobi do puberteta i



nastavlja se u odraslu dob kod onih koji su zbog rane dijagnoze odmah započeli terapiju (40).

Pothranjenost u CF obično počinje od rođenja, ali često suptilno i neprimjetno. Primjerice, manjak vitamina E, koji se ne može apsorbirati zbog disfunkcije gušterače, utvrđen je u velikog broja asimptomatske novorođenčadi s CF. Manjak tog antioksidansa dugoročno može dovesti do razvoja anemije i abnormalnosti centralnog živčanog sustava. U bolesnika otkrivenih probirom ove i druge supkliničke manifestacije bolesti mogu se spriječiti i liječiti pravilnom dijetom, nadoknadom enzima gušterače i vitaminskim nadomjescima (41,43). Povezanost kasne dijagnoze sa zaostajanjem u ratu govori u prilog dugotrajnog i različito teško proteinskoj malnutriciji, a vrijedi podsjetiti da je pothranjenost dugoročno povezana s trajnim promjenama strukture mozga, a i suboptimalnim kognitivnim razvojem (44).

## 4. ZAKLJUČAK

Dosadašnje studije pokazuju jasan napredak u razvijanju programa novorođenačkog probira za cističnu fibrozu i prednosti koje rana dijagnoza ove bolesti pruža za zdravlje i kvalitetu života oboljelih. Važno je provoditi daljnje studije kako bi se pratili dugoročni rezultati utjecaja probira, s obzirom da je veliki broj zemalja uvrstio ovaj probir u nacionalni program tek unazad 10-15 godina. Europsko društvo za CF preporuča da svaka zemlja individualno prilagodi programa probira jer bi, s obzirom na utjecaj geografskih, etničkih, zdravstvenih i ekonomskih razlika, harmonizacija i ujednačavanje protokola bili kontraproduktivni (25). Većinu rizika koje potencijalno donosi novorođenački probir može se izbjeći programom prilagođenim značajkama populacije koja se želi obuhvatiti probirom; kvalitetnom i pravodobnom komunikacijom s roditeljima kojima treba pružiti jasne informacije u vezi dijagnostičkih postupaka i rezultata, bez obzira na to je li njihovo dijete oboljelo, nosilac je jednog mutiranog gena ili je rezultat probira negativan; te pružanjem adekvatne medicinske skrbi i praćenjem oboljele djece (30). Ono što svakako valja još jednom naglasiti: probir jest test mogućnosti, a ne dijagnostički test, te je važno uvijek imati na umu dio pacijenata koji neće biti prepoznati, što ovisno o uspješnosti protokola prema dosadašnjim studijama iznosi 2-8%. Stoga je neophodno i dalje zadržati alertnost za prepoznavanje bolesti temeljem simptoma, i u osoba s negativanim probirom (32,33). Cistična fibroza zadovoljava sve kriterije za testiranje probirom, a dosadašnja iskustva diljem svijeta jasno ukazuju na dugoročnu zdravstvenu i ekonomsku korist uvođenja probira, posebno u zemljama u kojima je moguće pružanje adekvatne multidisciplinarne skrbi za oboljele. Uz sve navedeno, budućim usavršavanjem programa probira i odabirom najpovoljnijeg programa, i Hrvatska ima mogućnost proširenja nacionalnog programa probirom za cističnu fibrozu.

## **5. ZAHVALE**

Hvala prof.dr.sc.Duški Tješić-Drinović na ukazanom povjerenju i savjetima za pisanje ovog rada.

Hvala mojoj obitelji na bezgraničnoj podršci, znam da vam je ovo nekad bilo teže nego meni.

Hvala mojim prijateljima jer su uvijek bili tu, bez vas ovo ne bi imalo smisla.

## 6. POPIS LITERATURE

1. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1229-56.
2. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. Osmo izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2016.
3. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do, Zekušić M, Sertić J. Cistična fibroza. U: Sertić J i sur. *Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska Naklada – Biblioteka Sveučilišni udžbenici; 2015. Str. 334-344
4. Dragičević D. *Molekularne osnove cistične fibroze i suvremeni terapijski pristupi*. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodno–matematički fakultet, 2019.
5. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450–3
6. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros.* 2010;9(2):5-21
7. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Votava-Raić A. Cistična fibroza: varijabilnost kliničke slike. *Pedijatrija danas.* 2008;4(1):23-32
8. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187–91.
9. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20:164–68
10. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131:809–14
11. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;361(9358):681–9
12. Slieker MG, Sanders EAM, Rijkers GT, Ruven HJT, Van der Ent CK. Disease modifying genes in cystic fibrosis. *Cyst Fibros.* 2005;4(2):7-13
13. O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2018;19:202-204

14. Koegh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar; 17(2):218–227
15. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Cystic fibrosis. *Med Sci.* 2015;41:65-75
16. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2007; 10: 383-54.
17. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28 (suppl1):S1-S13
18. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918–51
19. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr.* 1998;132:589-95
20. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhalation Toxicology.* 2014; 26:13, 811-828
21. Morabia A, Zhang FF. History of medical screening: from concepts to action. *Postgrad Med J.* 2004;80:463-469
22. Armstrong N, Eborall H. The sociology of medical screening: past, present and future. *Sociology of Health & Illness.* 2012.34 (2);161-176
23. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4:653-61
24. Pletcher BA. *Pulmonary Manifestations of Pediatric Diseases: Pulmonary Manifestation of Genetic Diseases.* Saunders; 2009
25. Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Karshirskaya N, Linnane B i sur. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2016;16:207-213
26. Munck A, Delmas D, Audrezet MP, Lemonnier L, Cheillan D, Roussey M. Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. *J Med Screen.* 2018;25(1):6-12
27. Farrell PM, White TB, Ren CL i sur. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017.S4-S15
28. Sosnay PR, Farell P. Challenges in Cystic Fibrosis Newborn Screening and Recommendations for Primary Care Physicians. *J Pediatr.* 2015;136:1181

29. Mak DYF, Sykes J, Stephenson AL, Lands LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros.* 2016;302-308
30. Gartner S, Monderjar-Lopez P, Asensio de la Cruz O, Cystic Fibrosis Working Group of the Spanish Society of Pediatric Pulmology. Follow-up protocol of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *An Pediatr.* 2019;90(4):251
31. Lundman E, Gaup HJ, Bakkeheim E, Olafsdottir EJ, Rootwelt T, Storrosten OT, i sur. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Norway. Results from the first three years. *J Cyst Fibros.* 2016;318-324
32. Kharazzi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S, Graham S, i sur. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. *J Pediatr.* 2015;136(6):1062
33. Tješić-Drinković Do, Grizelj R, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Gagro A, Vraneš J, i sur. Značenje novorođenačkog probira na cističnu fibrozu. *Gynaecol Perinatol* 2006; 15(1):37-43
34. Weidler S, Stopsack KH, Hammermann J, Sommerburg O, Mall MA, Hoffmann GF, i sur. A product of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein as second-tier strategy in cystic fibrosis newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2016;752-758
35. Sontag MK, Lee R, Wright D, Freedenberg D, Sagel SD. Improving the Sensitivity and Positive Predictive Value in a Cystic Fibrosis Newborn Screening Program Using a Repeat Immunoreactive Trypsinogen and Genetic Analysis. *J Pediatr.* 2016;175:150-158
36. Caggana M. Newborn screening for cystic fibrosis: can one algorithm fit all?. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2017;17(3):205-207
37. Farrell PM, Sommerburg O. Toward quality improvement in cystic fibrosis newborn screening: Progress and continuing challenges. *J Cyst Fibros.* 2016;267-269
38. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cystic fibrosis. In: Čulić V, Pavelić J, Radman M, eds. Genetic informming in praxis (Genetičko informiranje u praksi), Medicinska naklada – Biblioteka Sveučilišni udžbenici Zagreb 2015, str. 125-129
39. Hayeems RZ, Miller FA, Vermeulen M, Potter BK, Chakraborty P, Davies C. False-positive newborn screening for cystic fibrosis and health care use. *J Pediatr.* 2017;140(5)
40. Zhang Z, Lindstrom MJ, Farell PM, Lai HJ, Winsconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Group. Pubertal Height Growth and Adult Height in Cystic Fibrosis After Newborn Screening. *J Pediatr.* 2016;137(5)
41. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, i sur. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *J Pediatr.* 2001;107(1)

42. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. Early diagnosis from newborn screening maximizes survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.*2018;4
43. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, i sur. Preventing early prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr.*2005;8(3)
44. Tješić-Drinković D, Senečić-Čala I, Vuković J. Problemi uhranjenosti kronično bolesne djece. U: Bralić I, ur. *Tranzicijska medicina*. Zagreb: Medicinska Naklada–Biblioteka Sveučilišni udžbenici i priručnici; 2018, str. 49-62.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 22.3.1995. u Zagrebu, a trenutno živim u Samoboru gdje sam završila Osnovnu školu Bogumila Tonija i opću gimnaziju A.G.Matoš.

Član sam pedijatrijske sekcije na Medicinskom fakultetu, a 2 godine sam volontirala u udruzi Krijesnica na Klinici za tumore.