

Sličnosti i razlike u bolesnika s cističnom fibrozom i primarnom cilijarnom diskinezijom

Ćosić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:512176>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Ćosić

**Sličnosti i razlike u bolesnika s cističnom
fibrozom i primarnom cilijarnom diskinezijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac, dr.med., spec. interne medicine – pulmologinje na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CF	(engl. cystic fibrosis) cistična fibroza
PCD	(eng. primary ciliary dyskinesia) primarna ciliarna diskinezija
CFTR	(engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi
ERS	(eng. European Respiratory Society) Europsko respiratorno društvo
DNA	(eng. deoxyribonucleic acid) deoksiribonukleinska kiselina
RNA	(eng. ribonucleic acid) ribonukleinska kiselina
ECFSPR	(eng. <i>The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i>) Registar pacijenata Europskog društva za cističnu fibrozu
ABC	(eng. ATP-binding cassette) ATP vezne kasete
ATP	(eng. adenosine triphosphate) adenzin trifosfat
NBDs	(eng. <i>nucleotide binding domains</i>) nukleotid vežuće domene
ASL	(eng. airway surface liquid) tekući površinski sloj
CBAVD	(eng. <i>congenital bilateral absence of the vas deferens</i>) obostrani nedostatak sjemenovoda
PI	(eng. pancreatic insufficient) nedostatna funkcija gušterače
SI	(eng. pancreatic sufficient) dostatna funkcija gušterače
CFRD	(eng. Cystic Fibrosis related diabetes) dijabetes povezan s cističnom fibrozom
CFLD	(eng. CF-related liver disease) bolest jetre povezana s cističnom fibrozom
DIOS	(eng. distal intestinal obstruction syndrome) sindrom distalne crijevne opstrukcije
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PE	plućna egzacerbacija
FEV1	forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

SADRŽAJ

SAŽETAK

Summary

1	CISTIČNA FIBROZA.....	1
1.1	Epidemiologija.....	1
1.2	Etiologija.....	2
1.3	Patofiziologija	3
1.4	Klinička slika	5
1.4.1	Plućne manifestacije cistične fibroze	5
1.4.2	Izvanplućne manifestacije cistične fibroze	7
1.4.2.1	Egzokrina insuficijencija gušterače	7
1.4.2.2	Hepatobilijarne manifestacije	8
1.4.3	Komplikacije cistične fibroze	9
1.4.3.1	Kronični rinosinuitis.....	9
1.4.3.2	Dijabetes pridružen cističnoj fibrozi (CFDR).....	9
1.4.3.3	Sindrom distalne crijevne opstrukcije (DIOS).....	9
1.4.3.4	Osteopenija i osteoporoza povezane s cističnom fibrozom	10
1.4.4	Reprodukcija i CF	11
1.4.4.1	Neplodnost u muškaraca.....	11
1.4.4.2	Smanjena plodnost u žena.....	11
1.5	Dijagnoza	12
1.6	Liječenje	14
2	PRIMARNA CILIJARNA DISKINEZIJA	16
2.1	Epidemiologija.....	16
2.2	Etiologija.....	17
2.3	Patofiziologija	18
2.4	Kliničke manifestacije bolesti	19

2.4.1	Respiratorne manifestacije i komplikacije	19
2.4.1.1	Neonatalni respiratorni distres	19
2.4.1.2	Kronični rinosinuitis i otitis media	20
2.4.1.3	Manifestacije u donjem dišnom sustavu	20
2.4.2	<i>Situs inversus totalis</i> i <i>situs ambiguus</i>	21
2.4.3	Neplodnost i PCD	21
2.4.3.1	Neplodnost u muškaraca	22
2.4.3.2	Neplodnost u žena	22
2.5	Dijagnoza primarne cilijarne diskinezije	22
2.6	Liječenje	24
3	SLIČNOSTI I RAZLIKE U KLINIČKOJ SLICI BOLESNIKA S CISTIČNOM FIBROZOM I PRIMARNOM CILIJARNOM DISKINEZIJOM	26
4	PRIKAZ PACIJENATA LIJEČENIH U KBC-u ZAGREB	29
5	ZAKLJUČAK	32
6	ZAHVALE	33
7	LITERATURA	34
8	ŽIVOTOPIS	39

SAŽETAK

Sličnosti i razlike u bolesnika s cističnom fibrozom i primarnom cilijarnom diskinezijom

Marija Ćosić

Cistična fibroza (CF) i primarna cilijarna diskinezija (PCD) su autosomno recesivno nasljedne multiorganske bolesti koje imaju sličnosti u smislu zahvaćanja dišnih puteva, ali se razlikuju u genetskoj osnovi, fenotipu i zahvaćanju drugih organskih sustava.

CF je uzrokovana mutacijama u genu za transmembranski regulator provodljivosti (CFTR protein), što dovodi do poremećaja u prijenosu elektrolita i stvaranja gustog ljepljivog sekreta. S druge strane, PCD je genetski heterogena skupina poremećaja kojima je zajednička abnormalna ultrastruktura i funkcija pokretnih cilija.

U objema bolestima primarno su zahvaćeni gornji i donji dišni putevi, što se očituje čestim respiratornim infekcijama, razvojem kronične progresivne plućne bolesti i bronhiektazija. Zbog disfunkcionalnih cilija u PCD-u se nalazi i smanjenje reproduktivne funkcije, a u polovice bolesnika prisutan je *situs inversus*, odnosno transpozicija prsnih i trbušnih organa. Dodatno, u CF-u su bolešću još zahvaćeni hepatobilijarni sustav i gušterača što se očituje kao maldigestija i malapsorpcija, a također, i u ovih bolesnika nalazi se neplodnost.

Prema epidemiološkim podacima, obje bolesti su rijetke jer im je učestalost manja od 1:2000. Međutim, CF ima značajno višu prevalenciju od PCD-a, pa se cistična fibroza dijagnosticira obično u prvoj godini života, dok se dijagnoza primarne cilijarne diskinezije odgađa i postavlja tek u predškolskoj i školskoj dobi.

Liječenje cistične fibroze sve donedavno bilo je simptomatsko, međutim, dolaskom i primjenom CFTR modulatora od 2012. godine postoji učinkovita terapija za CF. S druge strane, ne postoje jedinstvene smjernice za liječenje primarne cilijarne diskinezije, već je ono simptomatsko i bazira se na smjernicama za liječenje ne-cističnih bronhiektazija koje je izdalo Europsko respiratorno društvo (ERS) 2017. godine.

Važno je napomenuti da CF i PCD nisu više pedijatrijske bolesti, što znači da s odrastanjem i starenjem dolaze i brojni novi zahtjevi i komplikacije u liječenju i praćenju ovih bolesnika.

Ključne riječi: cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija, sličnosti, različitosti

SUMMARY

Similarities and differences in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia

Marija Ćosić

Cystic fibrosis (CF) and primary ciliary dyskinesia (PCD) are autosomal recessive multiorgan diseases that predominantly affect the respiratory tract. CF is caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, leading to abnormalities in electrolyte transport and the production of thick, sticky mucus. On the other hand, PCD is a genetically and phenotypically heterogeneous group of disorders characterized by abnormal structure and function of motile cilia.

Both diseases primarily affect the upper and lower respiratory tracts, resulting in frequent respiratory infections, chronic progressive lung disease, and bronchiectasis. In PCD, dysfunctional cilia also lead to reduced reproductive function, and approximately half of the patients have situs inversus, a condition in which the organs in the chest and abdomen are transposed. In addition, CF affects the hepatobiliary system and pancreas, leading to malabsorption and pancreatic insufficiency, and infertility is also common in these patients.

According to epidemiological data, both diseases are considered rare, with a prevalence lower than 1:2000. However, CF has a significantly higher prevalence than PCD, and cystic fibrosis is usually diagnosed in the first year of life, while PCD is typically diagnosed in preschool and school-age children.

Currently, there is no specific causal treatment for either of these diseases, and the treatment primarily focuses on managing symptoms and maintaining the function of affected organs. Moreover, due to the lack of unified diagnostic and therapeutic guidelines for PCD, treatment approaches often rely on the experience and recommendations available for cystic fibrosis, given the similarities between these conditions.

It is important to note that CF and PCD are no longer considered exclusively pediatric diseases. As patients age, new challenges and complications arise in the treatment and monitoring of these conditions.

Key words: cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, similarities, differences

1 CISTIČNA FIBROZA

Cistična fibroza (eng. Cystic Fibrosis, CF) je monogenska nasljedna bolest uzrokovana mutacijom gena za transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (eng. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) za istoimeni protein koji regulira transmembranski protok iona. Poremećaj u transportu klorida uzrokuje promjene u ionskom sastavu sekreta žlijezda. Posljedično sekret postaje pregust i žilav te se zato teško odstranjuje prirodnim putem. Otuda proizlazi sinonim „mukoviscidoza“. Nagomilani gusti sekret dovodi do začepjenja i cističnog proširenja izvodnih žljezdanih kanalića i postupnog razaranja žljezdanoga tkiva pa se zbog toga bolest naziva cistična fibroza. Prvi pravi opisi bolesti su iz četrdesetih i pedesetih godina prošlog stoljeća kada je bolest bila smrtonosna već u prvim godinama života. Sedamdesetih se životni vijek produljio do školske dobi, osamdesetih do kasne adolescencije, devedesetih do tridesetak godina, a s novim desetljećem na četrdesetak i više godina pa više nije opravdano o cističnoj fibrozi govoriti kao dječjoj bolesti.

1.1 EPIDEMIOLOGIJA

U europskom okruženju rijetke bolesti definiraju se kao one čija je učestalost manja od jednog bolesnika na 2000 osoba (1). Incidencija cistične fibroze u sjeverozapadnoj Europi i SAD-u iznosi 1:3000. Prema tome, cistična fibroza jest rijetka bolest, ali među rijetkima je relativno česta, te se u tom dijelu svijeta smatra najčešćom recesivnom nasljednom bolešću. Najzastupljenija je među pripadnicima bijele rase i značajno skraćuje životni vijek pripadnicima te rase. Incidencija cistične fibroze u drugim je rasama znatno manja: u crnoj rasi oko 1:15.000, a u žutoj rasi oko 1:32.000 (2).

Registar pacijenata Europskog društva za cističnu fibrozu (eng. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, ECFSPR) prikuplja demografske i kliničke podatke (pr. visina, težina, infekcije, plućna funkcija) osoba s cističnom fibrozom iz 40 europskih zemalja, uključujući i Hrvatsku (3). Prema podacima navedenog Registra u 2021. godini raspon dobi oboljelih bio je od dojenačke dobi do starosti. Najstariji registrirani bolesnik imao je 87,4 godine, a čak 54 % oboljelih bili su odrasli, tj. stariji od 18 godina (4).

Prema podacima američkog registra oboljelih od cistične fibroze 2021. godine prevalencija oboljelih starijih od 18 godina iznosila je 58,3 %. S obzirom na spol, CF je češća u muškaraca (52 %) nego žena (48 %) (5).

U Hrvatskoj se s ovom bolesti rađa 12 – 14 djece godišnje. Prema podacima europskog Registra 2021. godine u Hrvatskoj je bilo registrirano 148 pacijenata s cističnom fibrozom. Raspon dobi tih pacijenata je 0 – 37,5 godina, a udio odraslih 39,7 % (4).

Ono što treba reći je da se prema navedenim registrima uočava nekoliko trendova. Prvo, povećava se postotak oboljelih u odnosu na prijašnje godine. Drugo, vidljivo je produljenje prosječnog životnog vijeka oboljelih, koji trenutno iznosi 41 godinu, te značajan porast udjela odraslih osoba u odnosu na djecu među oboljelima. Osim toga, prati se i poboljšanje vrijednosti plućne funkcije (FEV₁ %) te bolji nutritivni status pacijenata (4,5).

Ovi trendovi mogu se objasniti uvođenjem novorođenačkog probira u većini razvijenih zemalja, boljom nutritivnom skrbi, uspješnijim liječenjem respiratornih infekcija, te pojavom CFTR modulatora u liječenju. Dodatni razlog je i centralizirana i organizirana skrb bolesnika u referentnim CF centrima i osnivanje multidisciplinarnih timova za liječenje.

1.2 ETIOLOGIJA

Cistična fibroza je multisistemska bolest uzrokovana velikim brojem mutacija CFTR gena (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) lociranog na dugom kraku 7. kromosoma (7q31.2). Produkt gena je CFTR protein koji obavlja funkciju kloridnog kanala reguliranog cAMP-om. U zdravih ljudi CFTR protein nije samo regulator membranskih kloridnih kanala nego sudjeluje i u regulaciji transporta iona natrija, bikarbonata i drugih kloridnih kanala (6).

Od otkrića CFTR gena 1989. godine do danas, utvrđeno je više od 2 500 mutacija tog gena od kojih samo jedan manji dio (njih oko 300) uzrokuje CF (7). Većina otkrivenih mutacija može se svrstati u jednu od šest klasa (8). Ovisno o klasi, mutacije mogu uzrokovati čitav spektar mogućih poremećaja - od potpune nemogućnosti sinteze CFTR proteina do sinteze istoga s poremećenom građom i funkcijom. U klasi I poremećaj nastaje zbog pogrešaka u transkripciji s DNA na mRNA (npr. *nonsense* ili *frame-shift* mutacija) te se CFTR protein uopće ne sintetizira u stanicama. Klasu II karakterizira delecija ili adicija aminokiselina što onemogućuje pravilno oblikovanje proteina te takav nezreli CFTR protein razgrađuju stanični proteasomi. Najučestalija CFTR mutacija, delecija fenilalanina na 508. mjestu u peptidnom lancu CFTR proteina ($\Delta F508$), pripada upravo ovoj vrsti mutacija. U klasi III i IV kloridni kanali su na površini stanice, ali njihova funkcija je aberantna: zatvoreni su i ne propuštaju kloridne ione (klasa III) ili propuštaju jako malo kloridnih iona (klasa IV). Mutacije klase V dovode do proizvodnje funkcionalnih CFTR proteina, ali u smanjenoj količini. Konačno, u klasi VI problem nastaje zbog brze izmjene funkcionalnih CFTR kanala na površini. Zbog njihove nestabilne građe

proteasomi ih razgrađuju pa posljedično veliki promet izmjene kanala ne uspijeva zadovoljiti stanične potrebe za izmjenom kloridnih iona (7,9).

Cistična fibroza se nasljeđuje autosomno recesivno. Drugim riječima, kako bi se bolest razvila, osoba mora naslijediti dvije promijenjene kopije CFTR gena (po jednu promijenjenu kopiju od svakog roditelja). Mutacija koja se u svijetu najčešće pojavljuje je već spomenuta F508del: 85,5 % bolesnika u svijetu ima tu mutaciju na barem jednom alelu gena. Po učestalosti slijede mutacije G542X, G551D i R117H s ukupnom prevalencijom 12 % (5).

Tako razlikujemo bolesnike koji su F508del homozigoti, F508del heterozigoti (uz F508del mutaciju imaju još jednu mutaciju) i bolesnici bez F508del mutacije. Homozigoti se često opisuju kao pacijenti s „klasičnim“ CF-om i oni čine 44,1 % bolesnika s CF-om (5).

Prevalencija F508del mutacije u Hrvatskoj prema ECFSPR (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry) je 81,1 %. Također treba reći da Hrvatska, uz Dansku i Albaniju ima najvišu prevalenciju F508 del mutacije među EU zemljama (4).

Danas su poznate velike varijacije u fenotipskim ekspresijama ove monogenske bolesti. Primjerice, bolesnici s istom F508del mutacijom mogu imati različito težak oblik plućne bolesti (2). Razlog tomu je što na ekspresiju bolesti utječu i neki drugi, tzv. modificirajući geni, kao i okolišni čimbenici (npr. *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, nutritivna potpora, antibiotsko liječenje, pušenje) (10).

1.3 PATOFIZIOLOGIJA

CFTR je transmembranski protein koji pripada obitelji ABC transportera (eng. ATP-binding cassette transporters). Sadrži dvije nukleotid vežuće domene (nucleotide-binding domains, NBDs), dvije transmembranske domene (membrane-spanning domains, MSDs) i jedinstvenu regulatornu R domenu s više fosforilacijskih mjesta (11). Funkcionira kao anionski kanal reguliran fosforilacijom ovisnoj o protein kinazi A, te energiju vezanja i hidrolize ATP-a koristi za transport kloridnih i bikarbonatnih iona. U dišnim putevima CFTR djeluje i kao regulator epitelnog Na⁺ kanala (eng. epithelial sodium channel, ENaC) odgovornog za apsorpciju Na⁺ u dišnim putevima (12) .

CFTR se nalazi u svim stanicama s jezgrom. Najjača ekspresija CFTR-a je na apikalnoj površini submukoznih žlijezda i u epitelnim stanicama sluznice dišnog, probavnog i reproduktivnog sustava, u gušterači i u žlijezdama znojnicama. Zato to i jesu organski sustavi najjače zahvaćeni bolešću (13).

Patofiziološka zbivanja na celularnoj razini najbolje su proučena na epitelnim stanicama sluznice dišnih puteva. Dišni putovi prekriveni su tankim slojem površinske tekućine dišnih puteva (ASL- airway surface liquid). ASL se sastoji od sluzi kao površinskog sloja i viskoznog tekućeg sloja (PCL - periciliary liquid layer). Sloj sluzi hvata bakterije i strane čestice, dok cilije trepetljivih stanica epitela dišnog sustava prodiru u viskozni površinski sloj i pomiču čestice prema ustima. Ovaj proces, tj. mukocilijarni klirens, ujedno je i prva linija obrane od antigena koja štiti pluća od infekcije. ASL također sadrži antiproteaze, antioksidanse, antitijela i druge tvari koje neutraliziraju ili uništavaju invazivne organizme bez oštećenja pluća. Zbog disfunkcije CFTR proteina, dolazi do smanjenja koncentracije kloridnih iona u lumenu bronha, uz istodobnu povećanu resorpciju natrijevih iona iz lumena u epitelne stanice. Kombinacija hiperapsorpcije natrija i neadekvatna sekrecija klorida smanjuju volumen izotoničnog ASL-a. Budući da voda slijedi tok natrija, ASL i sloj sluzi postaju dehidrirani, pa se stvara zgusnuti i žilavi sekret na respiratornoj sluznici. S obzirom da se smanjuje volumen ASL-a, viskozni tekući sloj postaje preplitak da bi se cilije trepetljika normalno kretale te se narušava normalni fiziološki mukocilijarni mehanizam (14). Sve skupa pridonosi zaostajanju i nakupljanju gustog sekreta koji opstruira lumen dišnih puteva od najranije dobi, a pogodan je medij za razvoj patogenih mikroorganizama. Posljedica je razvoj kronične infekcije i kronične neutrofilne upale. Produkti kronične upale, kao što su kisikovi radikali i neutrofilna elastaza, pogoduju daljnjem oštećenju tkiva i pojačanom stvaranju sekreta čime se perpetuira ciklus zastoja sekreta u dišnom putu, infekcije i daljnjih upalnih zbivanja (2).

Takav „začarani krug“: inflamacija-opstrukcija-infekcija postoji i u drugim organima zahvaćenima bolešću (15).

Zbog poremećenog transporta elektrolita u gušterači dolazi do abnormalne proizvodnje probavnih enzima. Neadekvatna sekrecija natrijevog bikarbonata uzrokuje stvaranje gustog dehidriranog sekreta koji začepљуje gušteračne izvodne kanale. Unatoč blokadi kanalića, gušterača nastavlja proizvoditi sve više probavnih enzima. Prevelika količina enzima oštećuje i razgrađuje tkivo gušterače, dovodeći do fibroze i masne infiltracije gušteračnog tkiva.

U žučnim vodovima i djelomično u sjemenovodu žilav sekret izaziva opstrukciju, proksimalno cistično proširenje izvodnih kanalića, reaktivnu upalu i fibrozu tih organa (2). Treba reći da su novija istraživanja pokazala da je CFTR mutacija glavni patofiziološki uzrok obostranog nedostatka sjemenovoda (eng. *congenital bilateral absence of the vas deferens*, CBAVD) u sklopu CF-a. CBAVD uzrokuje neplodnost zbog nemogućnosti oslobađanja sperme, dok je spermatogeneza kod tih bolesnika uglavnom uredna (16).

Funkcija izvodnih kanalića žlijezda znojnice (za razliku od stanica sluzničnog epitela) jest reapsorpcija soli i vode izlučene u primarnom znoju. Zato se zatajenje funkcije CFTR proteina

ovdje očituje povišenom koncentracijom soli u znoju zbog čega se cistična fibroza ponekad naziva i „bolest slanog poljupca“. Povišena koncentracija klorida u znoju glavni je laboratorijski kriterij za dijagnozu cistične fibroze o čemu će kasnije biti riječi.

1.4 KLINIČKA SLIKA

Osim CFTR mutacije, na fenotipsku ekspresiju bolesti utječu i brojni drugi genetski i okolišni faktori, što je onda i razlog velike varijabilnosti kliničke slike cistične fibroze među bolesnicima s istom CFTR mutacijom ili pak u istog bolesnika tijekom njegova života(20) Tipični simptomi i znakovi uključuju kroničnu plućnu bolest, insuficijenciju gušterače i povišenu koncentraciju klorida u znoju. Kod nekih bolesnika postoji više kliničkih pojava, dok kod drugih kliničkom slikom dominira samo jedna.

1.4.1 Plućne manifestacije cistične fibroze

Unatoč tome što su dosadašnje spoznaje o prirodnom tijeku cistične fibroze dovele do novih pristupa liječenju koji poboljšavaju plućnu funkciju i produljuju životni vijek bolesnicima, plućna bolest i dalje je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta oboljelih od cistične fibroze.

Kako je prethodno opisano, dehidrirana, gusta i žilava sluz se nakuplja i adherira na površini dišnih puteva. Tako nastaju tzv. čepovi ili plakovi endotrahealne sluzi koji postaju mjesta opstrukcije protoku zraka i pogoduju nastanku infekcija i upale te potom bolesti malih dišnih puteva praćene razvojem bronhiektazija.

Najraniji simptomi plućne bolesti kod nekih bolesnika počinju već u novorođenačkoj dobi, dok se kod drugih simptomi razvijaju postepeno mjesecima ili godinama. Prvi klinički simptom je suhi kašalj koji se javlja pretežno noću. Mala djeca mogu se prezentirati i kliničkom slikom bronhiolitisa. Kako djeca rastu, češće su respiratorne infekcije, recidivirajuće bronhopneumonije te razvoj kronične opstrukcije po tipu kroničnog bronhitisa. Te opstruktivne smetnje manifestiraju se progresivnom dispnejom i otežanim iskašljavanjem. U odrasloj dobi na plućima se nalaze bronhiektazije i atelektaze, pogoršanje plućne funkcije i kronična respiratorna insuficijencija. Egzacerbacije plućne bolesti (novim sojem uzročnika ili prijašnjim uzročnikom) javljaju se periodički. Karakterizira ih pogoršanje respiratornih simptoma, najčešće u smislu pojačanog kašlja, promjene boje i konzistencije iskašljaja, te smanjenje apetita, gubitak težine i malaksalost. Ponavljane plućne egzacerbacije povezane su s dugotrajnim i bržim smanjenjem plućne funkcije te kraćim preživljenjem bolesnika s CF-om (17).

U cističnoj fibrozi najprije dolazi do infekcije, a potom kolonizacije pluća mikroorganizmima. U početku uzročnici plućne infekcije su mikroorganizmi očekivani za tu dob. Najčešće izolirane

bakterije iz sputuma u djece su *Hemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* i *S.aureus*. Prije upotrebe antibiotika u liječenju infekcija, zlatni stafilokok bio je značajan uzrok smrti djece s CF-om . Danas je taj rizik manji zbog primjene odgovarajuće antibiotske terapije. U odraslih je, međutim, *S. aureus* često već rezistentan na razne antibiotike, a uz to i veća potreba hospitalizacija povećava mogućnost kolonizacije MRSA-om. Međutim, gledajući prevalenciju ovog patogena, isti soj *S. aureus* u pacijentu može perzistirati jednu do dvije godine. Osim što oštećuje epitel dišnih puteva, ovaj mikroorganizam otvara put adherenciji drugih patogena, u prvom redu *Pseudomonas aeruginosa* (18).

Ova gram negativna bakterija otkrivena je u oko 50 % pacijenata s CF-om sveukupno i u više od 80 % odraslih pacijenata . Sojevi *P. aeruginosa* izolirani u kroničnim infekcijama pokazuju sposobnost stvaranja biofilma koji smanjuje prodor antimikrobnih lijekova i omogućuje bakterijama da izbjegnu imunološki odgovor domaćina i prežive vrlo dugo u plućima (19). Osim toga, nedavno je dokazano da je populacija soja *P.aeruginosa* u bolesnika s CF-om vrlo raznolika. Izolati se mogu razlikovati po morfolopovima: mukoidni, nemukoidni i oni s biofilmom; što uvjetuje njihovu osjetljivost na antibiotike. Dodatno, raznolikost može biti i čimbenik koji pridonosi dominaciji ovog patogena u cističnoj fibrozi. Naime, longitudinalne studije pokazuju da mikrobiom CF-a evoluirao s godinama, a raznolikost bakterijske zajednice dišnih puteva se smanjuje u starijih pacijenata, kod kojih dominiraju upravo članovi obitelji Pseudomonadaceae (20).

Burkholderia cepacia complex (Bcc) je skupina od najmanje 17 srodnih vrsta koje predstavljaju izazov u liječenju zbog svoje intrinzične otpornosti na antibiotike. Pacijenti koji razviju kroničnu infekciju Bcc-om mogu razviti smrtonosni klinički sindrom, tzv. „cepacia sindrom“, karakteriziran nekrotizirajućom upalom pluća i sepsom (21).

Netuberkulozne mikobakterije (eng. nontuberculous Mycobacteria, NTM) koje se najčešće izoliraju kod bolesnika s CF-om su *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare* (22). NTM se mogu povremeno izolirati iz sputuma bez izazivanja kliničkih simptoma, dok su ponekad prisutna progresivna pogoršanja plućne funkcije.

Osim prethodno navedenih, manje zastupljeni kolonizatori dišnih puteva u bolesnika s CF-om su *Stenotrophomonos maltophilia*, *Bordetella bronchiseptica*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Candida*, *Aspergillus species* (23).

1.4.2 Izvanplućne manifestacije cistične fibroze

1.4.2.1 Egzokrina insuficijencija gušterače

Upravo je egzokrina insuficijencija gušterače najčešća izvanplućna manifestacija u cističnoj fibrozi te ju nalazimo u 85 – 90 % oboljelih. Pokazalo se da je insuficijencija gušterače usko povezana sa specifičnim CFTR mutacijama, pa tako bolesnici s 2 teške CFTR mutacije imaju insuficijenciju već pri rođenju i njih označavamo kao PI (eng. „pancreatic insufficient“). Oni s dvije blage ili jednom teškom i jednom blagom mutacijom imaju dovoljnu ostatnu količinu enzima za održavanje normalne probave, pa tu skupinu bolesnika označavamo kao PS (eng. „pancreatic sufficient“). Treba naglasiti da u bilo kojoj dobi života PS skupina bolesnika može postati insuficijentna, stoga je važno redovito kontinuirano praćenje (24).

Klinički znakovi nedostatne sekrecije probavnih enzima javljaju se tek kad je smanjenje sekrecije enzima, u prvom redu pankreasne lipaze, veće od 90 % i tada govorimo o insuficijenciji egzokrine funkcije gušterače (25).

Blokada gušteračnih kanala može dovesti i do pankreatitisa. On se može razviti u bolesnika s insuficijentnom gušteračom (PI), ali općenito se pankreatitis češće javlja u bolesnika koji spadaju u PS skupinu (26).

Glavne kliničke posljedice egzokrine insuficijencije gušterače su maldigestija i malapsorpcija, prvenstveno masti i vitamina topljivih u mastima (vit. D, E, K, A), što se očituje kao steatoreja (proljevasta masna stolica). Uz to, klasični simptomi i znakovi uključuju gubitak tjelesne težine, nadutost i dispepsiju. Treba napomenuti da ovi znakovi i simptomi nisu specifični jer mogu biti odraz i nepankreasnih uzroka malapsorpcije (npr. celijakija, Crohnova bolest).

Egzokrina insuficijencija gušterače može se razviti i bez simptoma. U dojenčadi i male djece karakteristično je nenapredovanje i zaostajanje u rastu, a u odraslih neobjašnjivi gubitak težine.

Upravo je pothranjenost jedan od faktora koji može ubrzati progresiju bolesti. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, pothranjenost se definira indeksom tjelesne mase (body mass index, BMI) manjih od 18,5 (27). Nadalje, studije su dokazale povezanost niskih BMI vrijednosti s lošijom plućnom funkcijom i povećanim morbiditetom i mortalitetom u bolesnika s CF-om. Međutim, vrijedi i obratno, što je lošija plućna funkcija, lošiji je i nutritivni status te se stvara jedan začarani krug. Dakle, praćenje stanja uhranjenosti, rasta i razvoja bolesnika te prevencija i liječenje pothranjenosti danas su imperativ dobre skrbi ovih pacijenata. Trenutno je indeks tjelesne mase (BMI) općeprihvaćeni pokazatelj stanja uhranjenosti bolesnika s CF-om. Ciljni BMI je jednak ili veći od 22 za žene, te jednak ili veći od 23 za muškarce (28). Od

laboratorijskih testova korisno je povremeno odrediti koncentraciju hemoglobina, albumina, kreatinina, elektrolita i vitamina topivih u mastima.

Egzokrina funkcija gušterače određuje se mjerenjem razina fekalne elastaze u stolici. Razine niže od 200 mcg/g u stolici potvrđuju govore u prilog postojanju pankreasne insuficijencije (25). Čim se potvrdi nedostatna egzokrina funkcija gušterače, uz svaki obrok i međuobrok dodaju se preparati enzima. Doza se određuje individualno za svakog pacijenta, a terapijski cilj je postići apsorpciju minimalno 85 % pojedenih masnoća (29).

1.4.2.2 Hepatobilijarne manifestacije

Spektar bolesti koje zahvaćaju jetru u sklopu cistične fibroze u literaturi je opisan kao bolest jetre povezana s cističnom fibrozom (eng. CF-related liver disease, CFLD). Jetrena bolest i bolest žučnog sustava česta su komplikacija koja se razvija u 30 do 50 % bolesnika s CF-om i treći je uzrok smrti u istih (30). Prepoznavanje CFLD-a u porastu je zbog rane dijagnoze cistične fibroze i produljenja životnog vijeka ovih bolesnika.

CFTR gen eksprimiran je u kolangiocitima i utječe na transport žuči u tim stanicama. Stoga, mutacija CFTR gena i sinteza abnormalnog CFTR proteina uzrokuje patološke promjene u hepatobilijarnom sustavu. Stvara se abnormalna gusta viskozna žuč, nakupljaju se žučne kiseline što uzrokuje aktivaciju upalnih procesa. Upalni citokini i žučne kiseline oštećuju hepatocite koji propadaju i sintetiziraju vezivno tkivo. Taj proces traje godinama i prvotno se razvija fokalna bilijarna ciroza, a daljnjom progresijom multilobarna ciroza s portalnom hipertenzijom (31).

Klinička slika CFLD-a varira od asimptomatske pa sve do ciroze. U starije djece i odraslih u početku se nalazi samo asimptomatsko povišenje transaminaza u serumu. Bolest dalje progredira te se razvija steatoza koja se klinički očituje hepatomegalijom. Konačni stadij CFLD-a jest ciroza jetre, prvotno fokalna, a potom multilobularna. Preostala terapijska opcija u tom slučaju jest transplantacija jetre. Klinička prezentacija ciroze uključuje žuticu, poremećaj koagulacije, ascites, portalnu hipertenziju i njene komplikacije (splenomegalija, krvarenje iz ezofagealnih varikoziteta) (32).

Kolelitijaza i „mikrožučnjak“ su patološke promjene bilijarnog sustava koje također mogu biti prisutne, ali uglavnom su asimptomatske i ne zahtijevaju terapiju (29).

Dijagnostički problem CFLD-a, prije svega, jest taj da pacijenti nemaju nikakvih simptoma do težih komplikacija bolesti u odrasloj dobi, a dodatno to što nije dobro klinički definirana i nema dovoljno specifičnih neinvazivnih pretraga koje bi otkrile bolest u ranom stadiju.

Napredovanje jetrene bolesti može se usporiti provođenjem odgovarajuće nutritivne terapije, npr. suplementacijom vitamina topljivih u mastima ili primjenom ursodeoksikolne kiseline.

Jednako tako, za ove bolesnike važno je redovno provoditi cijepljenja protiv hepatitisa A i B kao zaštitnu mjeru od dodatnog oštećenja jetre i redovno pratiti laboratorijske parametre jetrenog oštećenja (29,32).

1.4.3 Komplikacije cistične fibroze

1.4.3.1 Kronični rinosinitis

Kronični rinosinitis najčešći je poremećaj gornjeg dišnog sustava u cističnoj fibrozi koji se razvija sekundarno zbog hiperviskozne sluzi i oštećenog mukocilijarnog klirensa. Ima negativan utjecaj na donji respiratorni trakt jer pogoduje plućnoj egzacerbaciji, te značajno smanjuje kvalitetu života pacijenata. Prevalencija kroničnog sinuitisa povezanog s CF-om na endoskopskim prikazima iznosi skoro 100 %, napose u bolesnika koji imaju i nosnu polipozu. Međutim, svega 10 – 15 % odraslih s CF-om prijavljuje simptome rinosinuitisa. Simptomi su prisutniji u bolesnika koji uz sinuitis imaju i polipozu, a najčešće su to rinoreja, postnazalni drip, anosmija, disanje na usta, glavobolja. Mutacija CFTR gena implicira kliničku sliku bolesti, te je dokazano da bolesnici koji imaju mutacije klase I-III razviju teži oblik sinusne bolesti. Liječenje ovog poremećaja primarno je simptomatsko, usmjereno na smanjenje i ublažavanje tegoba kroničnog sinuitisa (33).

1.4.3.2 Dijabetes pridružen cističnoj fibrozi (CFDR)

Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi, CFRD (eng. cystic fibrosis-related diabetes) komplikacija je koja se razvije u oko 20 % adolescenata i 40 - 50 % odraslih bolesnika s cističnom fibrozom. Njegova pojava praćena je pogoršanjem u plućnom nalazu, što upućuje na važnost pravodobnog prepoznavanja CFRD-a i prilagodbe respiratorne skrbi (34).

Iako ovaj oblik šećerne bolesti dijeli karakteristike DM tipa 1 i DM tipa 2, CFRD prepoznat je kao diabetes tipa 3c, tzv. pankreatogeni (35). Patofiziologija CFDR-a je složena s dokazima da se dijabetes razvija nakon šeste godina života. Dodatno, istraživanja pokazuju da postoji korelacija između funkcije gušterače i razvoja CFDR-a. Naime, bolesnici koji već djetinjstvu imaju lošiju gušteračnu funkciju, imaju veću vjerojatnost razviti oblik šećerne bolesti karakterističan za CF (24).

1.4.3.3 Sindrom distalne crijevne opstrukcije (DIOS)

Sindrom distalne crijevne opstrukcije (tzv. DIOS, prema eng. distal intestinal obstruction syndrome) je gastrointestinalna manifestacija CF-a prvenstveno značajna za odraslu dob, iako može nastati već i u dječjoj dobi. Pojavljuje se u 10 – 15 % bolesnika, a osobito u bolesnika s egzokrinom insuficijencijom gušterače.

Patofiziološki, CFTR mutacija uzrokuje poremećaj sekrecijske funkcije enterocita, poremećaj probavne funkcije gušterače i poremećaj crijevnog motiliteta što dovodi do usporenog prolaska i nakupljanja viskoznog dehidriranog fecesa i ljepljive sluzi, te nastanka djelomične ili potpune intestinalne opstrukcije. Osim poremećaja apsorpcije masti, rizični faktori za razvoj DIOS-a su upala crijevne sluznice, mekonijski ileus ili crijevna opstrukcija u anamnezi, poremećaj motiliteta crijeva i transplantacija pluća (36). Klinička prezentacija DIOS-a uključuje akutnu abdominalnu periumbilikalnu bol ili bol u desnom donjem kvadrantu, nadutost, povraćanje i opstipaciju pa se nerijetko DIOS može smatrati i apendicitisom. Pregledom se ileocekalno palpira tvrda tumefakcija, a dijagnozu potvrđuje nativna snimka abdomena na kojoj se vide proširene vijuge tankog crijeva te impaktirana fekalna masa ileocekalno. Terapija laksativima ili klizmama omekšava crijevni sadržaj te olakšava pražnjenje crijeva. Cilj terapije je otkloniti opstrukciju i spriječiti potrebu za kirurškim zahvatom. S obzirom da je DIOS rekurentna pojava, pacijentima se savjetuju preventivne mjere (npr. unos dovoljno tekućine i vlaknaste hrane, adekvatne količine enzima) kako bi se spriječile ponavljajuće bolne opstruktivne epizode (36).

1.4.3.4 Osteopenija i osteoporoza povezane s cističnom fibrozom

Bolesti kostiju mogu nastupiti u bilo kojoj dobi, ali kod osoba s cističnom fibrozom češće su u tinejdžerskoj i odrasloj dobi. Procjenjuje se da 50 % odraslih bolesnika ima osteopeniju, a 30 % osteoporozu povezanu s cističnom fibrozom.

Osteopenija jest gubitak mineraliziranog dijela kosti u korist demineraliziranog dijela, dok se u osteoporozi ravnomjerno gubi mineralizirani i nemineralizirani dio kosti. Osteopenija generalno prethodi osteoporozi.

Zbog probavnih problema kod ovih bolesnika otežana je apsorpcija vitamina D, a kako vitamin D pospješuje apsorpciju kalcija, smanjena je apsorpcija i tog minerala esencijalnog za normalnu mineralizaciju i gustoću kostiju. Preporučena granična serumska koncentracija vitamina D je 30 ng/ml jer ispod te vrijednosti povećava se rizik od fraktura, povećano se luči PTH-a, smanjuje se crijevna apsorpcija kalcija, te slabe plućna i imunološka funkcija. Osim toga, slab nutritivni status i malapsorpcija vitamina topljivih u mastima inhibiraju aktivnost osteoblasta te prevladava osteoklastična aktivnost. Ovi bolesnici skloniji su kroničnim plućnim infekcijama, a upravo proupalni citokini aktiviraju osteoklaste i razgradnju kosti. Zbog čestih infekcija i smanjenja plućne funkcije, bolesnici su manje fizički aktivni što također negativno utječe na zdravlje kostiju.

Stoga, prevencija osteopenije i osteoporoze povezane s CF-om obuhvaća višestrani pristup: kontrolu kronične infekcije, održavanje primjerenog stanja uhranjenosti, adekvatan unos vitamina D i kalcija, održavanje mišićne mase i fizičke aktivnosti te nadomještanje hormona zbog hipogonadizma (37).

1.4.4 Reprodukcijska i CF

1.4.4.1 Neplodnost u muškaraca

Više od 98 % muškaraca koji boluju od cistične fibroze su neplodni. Najčešći razlog je kongenitalna bilateralna aplazija sjemenovoda (CBAVD) i atrofija ili aplazija dijelova epididimisa i seminalnih vezikula. Aplazija sjemenovoda dovodi do opstruktivne azoospermije, odnosno nedostatka spermija u ejakulatu; a zbog aplazije pasjemenika i sjemenih vrećica nalazi se niži pH i manji volumen ejakulata.

Ovi bolesnici imaju urednu građu testisa i spermatogenezu. Danas postoje tehnike kojima se iz testisa ili pasjemenika mogu aspirirati spermije te potom intracitoplazmatskom injekcijom spojiti s jajnom stanicom (38).

1.4.4.2 Smanjena plodnost u žena

Ženska reproduktivna sposobnost je normalna, te većina žena s cističnom fibrozom ima urednu anatomiju reproduktivnih organa i polovica ih uspije spontano zatrudnjeti.

Jajovodi i endometrij sadrže CFTR pa i u žena postoje neke posljedice mutacije CFTR gena. Zbog abnormalne funkcije kloridnog kanala, žene imaju gušću cervikalnu sluz koja otežava prodor spermija kroz cerviks. U normalnim okolnostima tekućina u maternici ima visoke koncentracije bikarbonata što je važno za kapacitaciju spermija; ali u žena s CF-om poremećen transport bikarbonata na površini endometrija mijenja pH tekućine i onemogućuje kapacitaciju. Sve to skupa može uzrokovati smanjenje plodnosti u ovih bolesnica.

Treba spomenuti da pacijentice s CF-om kasnije spolno sazrijevaju, jer prosječna dob u kojoj nastupi menarha je 14,9 godina, dok je u općoj populaciji 13 godina. Također, lošiji nutritivni status nerijetko uzrokuje i poremećaje ovulacije.

Ono čemu se treba pridati puno više pažnje je briga za žene tijekom trudnoće te bi se trudnice trebalo upoznati s mogućim rizikom za njihovo zdravlje i zdravlje djeteta.

1.5 DIJAGNOZA

Dijagnoza cistične fibroze počinje postavljanjem sumnje na CF koja se može prepoznati od najranije dobi. Tako će se u novorođenčeta kod kojeg se razvije mekonijski ileus zbog pregustog mekonija koji ne može proći kroz crijevo posumnjati na CF već po rođenju. U dojenačkoj dobi dijete neće pratiti svoju percentilnu krivulju i zaostajat će u rastu zbog malapsorpcije koja je posljedica nedostatka pankreasnih enzima i drugih gastrointestinalnih manifestacija cistične fibroze. Zbog lučenja izrazito slanog znoja i posljedičnog gubitka natrija i klorida djeca su pogotovo sklonija hiponatrijemijskoj dehidraciji. Respiratorni simptomi i teškoće izraženi su od najmlađe dobi kao opstruktivne smetnje i infekcije, a s odrastanjem plućna funkcija se sve više pogoršava.

Dakle, cistična fibroza je prije svega klinička dijagnoza, a potvrđuje se laboratorijskim pretragama. Najčešće korišten i pouzdan test je znojni test. To je jednostavni neinvazivni standardizirani postupak kojim se na podlaktici ruke potiče znojenje, prikuplja znoj i potom u prikupljenom znoju mjeri koncentracija klorida. Kako se za poticanje žlijezda znojnica na izlučivanje znoja koristi pilokarpin, test se još naziva i pilokarpinski test.

Test je pozitivan ukoliko je koncentracija klorida ≥ 60 mmol/L i u tom slučaju može se potvrditi dijagnoza cistične fibroze. S druge strane koncentracije klorida ≤ 29 mmol/L u djece do dobi od šest mjeseci i koncentracije ≤ 39 mmol/L za djecu od sedam mjeseci i odrasle su normalne koncentracije i isključuju dijagnozu cistične fibroze (39).

Zadnjih nekoliko godina u svijetu se sve više djece s cističnom fibrozom otkriva u sklopu novorođenačkog probira za CF. Međutim, u Republici Hrvatskoj cistična fibroza zasad nije uvrštena u novorođenački probir. On se izvodi u rodilištu tako da se novorođenčetu uzme uzorak krvi iz pete i šalje na analizu u laboratorij gdje se određuje koncentracija imunoreaktivnog tripsinogena u krvi. Taj je marker specifičan za gušteraču jer opstrukcijom kanalića gušterače tripsinogen prodire u krv te je njegova koncentracija u krvi povišena što ukazuje na bolest. Ukoliko se probirom otkriju povišene koncentracije imunoreaktivnog tripsinogena, u djeteta se sumnja na cističnu fibrozu potvrđuje znojnim testom i genskom analizom. Smisao probira za ovu neizlječivu bolest jest u tome da se ranim prepoznavanjem i primjenom terapijskih postupaka omogući bolja kontrola bolesti i nutricionistički status bolesnika, što naravno rezultira i boljom prognozom bolesti (40).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za cističnu fibrozu. Prema: Postupnik za dijagnozu cistične fibroze, HDPGHP, str. 2 (41)

A		B	
Jedna ili više karakterističnih fenotipskih odlika	+	Povećana koncentracija Cl u znoju (barem 2 nalaza)	
<i>ili</i>		<i>ili</i>	
Pozitivna obiteljska anamneza (brat ili sestra s CF)		Identifikacija 2 mutacije CFTR gena	
<i>ili</i>		<i>ili</i>	
*Pozitivni novorođenački skrining		* Poremećaj transporta iona u nosnoj sluznici	

*ne radi se sustavno u Hrvatskoj

U Postupniku za dijagnozu cistične fibroze prikazani su kriteriji koji moraju biti zadovoljeni za konačno postavljanje dijagnoze cistične fibroze.

Bolest je dokazana ako postoji barem jedan kriterij iz stupca A i barem jedan kriterij iz stupca B.

Dakle, bolesnik mora imati bar jednu karakterističnu fenotipsku osobinu ili mora imati bliskog srodnika s CF-om ili mora postojati pozitivan nalaz novorođenačkog probira. Uz to, za dijagnozu CF-a potreban je jedan od laboratorijskih pokazatelja poremećene funkcije CFTR-a. To može biti povećana vrijednost klorida u znoju, identifikacija mutacija gena za CFTR ili dokaz abnormalnog transporta iona kroz stanice nosnog epitela.

Prema navedenim dijagnostičkim smjernicama, u Hrvatskoj nije moguće postaviti sumnju na cističnu fibrozu putem novorođenačkog probira i nije moguće odrediti *in vivo* abnormalni transport iona kroz stanice nosnog epitela (41).

Što se tiče genetskog testiranja, treba reći da se danas u praksi ono provodi u svakog bolesnika koji ima povišene vrijednosti klorida u znoju i/ili kliničku sliku suspektu za CF.

1.6 LIJEČENJE

Liječenje cistične fibroze je doživotno, svakodnevno i zahtijeva strukturirani multidisciplinarni pristup. Sve donedavno liječenje je bilo isključivo simptomatsko, međutim, veliki iskorak dogodio se s otkrićem i pojavom CFTR modulatora.

Primarno, rješavanje tegoba respiratornog sustava usmjereno je na kontrolu kronične kolonizacije dišnih puteva, čišćenje dišnih puteva te primjenu protupalne terapije uz, naravno, liječenje akutnih pogoršanja. Akutna pogoršanja ili plućne egzacerbacije (PE) liječe se ciljanom antimikrobnom terapijom, u pravilu kombinacijom dvaju ciljanih antibiotika, peroralno ili parenteralno, ovisno o kolonizaciji. Važno je na vrijeme prepoznati i liječiti PE, ali u isto vrijeme bitno je voditi računa i o segregaciji bolesnika s obzirom na mikrobiološki nalaz kako ne bi došlo do međusobnog kontakta i prijenosa među bolesnicima na istom odjelu (42).

U zbrinjavanju bolesnika s CF-om osnovni cilj je smanjenje viskoznosti gustog žilavog sekreta u dišnim putevima i poboljšanje mukocilijarnog klirensa. Za to se primjenjuju inhalacije hipertonične otopine soli (3-12%-tni NaCl) koje djeluju osmotski i povećavaju vlažnost u dišnim putevima. Uz to, primjenjuje se i terapija rekombiniranom humanom deoksiribonukleazom 1 (dornaza alfa) jer se pokazalo da kod bolesnika s blagom i umjerenom plućnom bolesti dovodi do poboljšanja plućne funkcije i smanjenja broja PE (2,43). Osim navedenog, sastavni dio čišćenja dišnih puteva je i respiratorna fizikalna terapija koja uključuje klasične perkusijske metode, provođenje visokofrekventne oscilacijske drenaže te autogene drenaže. Sve te metode omogućuju drenažu i odstranjivanje velikih količina viskoznog sputuma iz dišnih puteva, odnosno smanjenje opstrukcije dišnih puteva. Neizostavna je i svakodnevna fizička aktivnost i aerobne vježbe jer je utvrđeno da ljudi s cističnom fibrozom koji su redovito tjelesno aktivni imaju bolju funkciju pluća i bolju sliku o sebi (42).

Nadalje, kronična plućna kolonizacija kontrolira se primjenom inhalacijskih antibiotika (npr. tobramicin, kolomicin) jer se tako postižu više koncentracije antibiotika u sekretu dišnog puta uz manje neželjenih sistemskih nuspojava.

Dodatno, zbog njegovog imunomodulatornog djelovanja, bolesnici u kroničnoj terapiji uzimaju i azitromicin u dozi od 500 mcg tri puta tjedno (pon, sri, pet). Naime, istraživanja su dokazala da redovito uzimanje azitromicina u bolesnika s CF-om smanjuje broj PE i ima povoljan učinak na plućnu funkciju. Azitromicin ima višestruko imunomodulatorno djelovanje, jer prema nekim studijama koči međustaničnu komunikaciju pseudomonasnih bakterija u biofilmu što smanjuje njihovu virulenciju, a drugdje se pak navodi da značajno smanjuje replikaciju rinovirusa u epitelnim stanicama bolesnika s CF-om, te da ima potencijalni profilaktički učinak na infekcije NTM (44).

CFTR modulatori predstavljaju oblik terapije usmjeren na genski produkt (CFTR protein). Ovisno o klasi mutacije, kloridni kanal neće se uopće stvarati ili će biti prisutan, ali nefunkcionalan. Tako onda postoje dvije skupine modulatora: korektori (pr. lumikaftor) koji pospješuju oblikovanje i prijenos CFTR kanala do stanične membrane; te potencijatori (pr. ivakaftor) koji povećavaju propusnost (tj. funkcionalnost) tog kanala u membrani. U Hrvatskoj su od jeseni 2021. godine odobrena dva takva lijeka. Prvi je kombinacija lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®) za homozigote F508del i primjenjuje se od 2. godine života nadalje. Drugi je trojna kombinacija korektora eleksakaftora i tezakaftora uz potencijator ivakaftor (Kaftrio®) za homozigote s mutacijom F508del i primjenjuje se u starijih od 12 godina, a od proljeća 2023. odobren je za sve bolesnike starije od 6 godina koji imaju barem jednu mutaciju F508del. Djelotvornost ovih lijekova očituje se prvenstveno u poboljšanju plućnih parametara (FEV1 i FVC), značajno manji broj PE i dulji vremenski razmak do prvog pogoršanja, manji broj hospitalizacija zbog PE i manju potrošnja parenteralnih antibiotika, uz značajno bolji nutritivni status bolesnika (45,46).

Dakle, CFTR modulatori su dio sveobuhvatnog liječenja bolesnika s cističnom fibrozom i nisu zamjena, nego nadopuna, prethodno opisanog standardnog liječenja (45).

U svih bolesnika s CF-om važno je prevenirati infekcije cijepljenjem. Djeca s CF-om trebaju se cijepiti prema kalendaru cijepljenja, a preporuke su provesti i cijepljenje protiv varicelle (ako ih djeca ne prebole do šeste godine), pneumokoka i hepatitisa A te sezonsko cijepljenje protiv gripe (42).

Osim plućne bolesti, značajan komorbiditet bolesnika s CF-om predstavljaju i gastrointestinalni poremećaji koji uzrokuju malapsorpciju i malnutriciju. Zbog toga je gastroenterološko i nutricionističko potporno liječenje važan dio liječenja ovih bolesnika. Ono se sastoji od nadoknade enzima gušterače, vitaminske suplementacije (liposolubilnih vitamina D, E, K, A) te kvantitativno i kvalitativno uravnotežene prehrane koja osigurava barem 20% više uobičajenih energetske potrebe za dob i spol (2).

Stoga, pravovremeno započeto i adekvatno provođeno liječenje je ključno kako bi se unaprijedila kvaliteta života ovim bolesnicima te usporila progresija bolesti i produljio životni vijek.

2 PRIMARNA CILIJARNA DISKINEZIJA

Primarna cilijarna diskinezija (eng. *primary ciliary dyskinesia*, PCD) je klinički i genetski heterogena skupina nasljednih poremećaja cilijarnog motiliteta. Povijest PCD-a počinje s Kartagenerom koji je prvi opisao trijas: kronični bronhitis, bronhiektazije i *situs viscerum inversus* i po njemu je nazvan Kartagenerov sindrom. Nekoliko desetaka godina kasnije, otkriveni su slični slučajevi s recidivirajućim bronhitisima i upalama pluća koji su također imali *situs inversus*. Daljnja istraživanja tih slučajeva otkrila su poremećenu pokretljivost respiratornih cilija i spermija. Sve to dovelo je do spoznaje da je riječ o urođenoj manji cilija i repova spermija koja se prezentira kombinacijom kroničnih infekcija dišnog sustava i muškog steriliteta, pa je smišljen naziv „sindrom nepokretnih cilija“. Da bi se ovaj sindrom razlikovao od sekundarnih uzroka cilijarne nepokretnosti (npr. upala, infekcija), u naziv je dodan i izraz „primarni“, pa je tako nastao termin primarni sindrom nepokretnih cilija, odnosno noviji termin primarna cilijarna diskinezija.

2.1 EPIDEMIOLOGIJA

Prethodno je spomenuto da rijetkim bolestima smatramo one čija je pojavnost manja od 1:2000. Kao i cistična fibroza, tako i primarna cilijarna diskinezija spada u tu kategoriju bolesti. Generalno, procjenjuje se da je prevalencija ove heterogene skupine bolesti između 1:11 000 i 1:16 000 živorođene djece. U stvarnosti, prevalencija PCD-a pokazuje velike varijacije u procjenama učestalosti, prije svega zbog različitih metoda analize.

Studija iz 2022. godine koja je proučavala upravo globalnu prevalenciju ove ciliopatije otkrila je „panetničku“ prirodu PCD-a jer se najčešće uključeni geni vrlo razlikuju među različitim etničkim skupinama, a otuda onda proizlaze i varijacije u prevalenciji. Također, studija je pokazala da je PCD češća u pojedinim etničkim skupinama, kao što su one s afričkim i afroameričkim naslijeđem (47).

Smatra se da se i u Europi PCD javlja češće nego što pokazuju dostupni podaci, a razlog je što se bolest i dalje nedovoljno ili kasno dijagnosticira u mnogim europskim zemljama. Također, treba spomenuti i razlike u dijagnostičkoj obradi pacijenata s PCD-om jer i to utječe na razlike u prevalenciji među zemljama. Tamo gdje postoje respiratorni referentni centri bilježi se i veći broj slučajeva i ranije postavljanje dijagnoze primarne cilijarne diskinezije. Prema istraživanju koje je uključivalo 26 europskih zemalja i oko 1000 pacijenata s PCD-om, najveću prevalenciju oboljelih imale su Švicarska, Danska i Cipar. Srednja prosječna dob u kojoj se postavi dijagnoza primarne cilijarne diskinezije bila je 5,3 godine, međutim, kod djece sa *situs*

inversus dijagnoza se postavlja i prije (medijan dobi 3,5 godina). Spolna distribucija je na strani muškog spola (57 %). Raspon dobi oboljelih bio je od dojenačke dobi do starosti (68,5 godina). Čak 48 % oboljelih imalo je *situs inversus*, promjenu položaja unutarnjih organa (47).

U svrhu sustavnog prikupljanja podataka o incidenciji PCD-a, kliničke slike i liječenja, pokrenut je 2014. godine međunarodni Registar za primarnu cilijarnu diskineziju koji ujedno propisuje i dijagnostičke kriterije za ovu bolest (48).

2.2 ETIOLOGIJA

Primarna cilijarna diskinezija najčešće se nasljeđuje autosomno recesivno, odnosno mora postojati bialnelna mutacija gena koji su povezani s ovim poremećajem da bi se bolest klinički očitovala. Međutim, zabilježeni su i slučajevi autosomno dominantnog kao i X-vezanog nasljeđivanja. U obiteljima s ovom bolešću češći je konsangvinitet.

Genetika primarne cilijarne diskinezije je složena zbog velikog broja proteina koji izgrađuju aksonemu i pomoćne komponente cilija. Mutacije u genima koji kodiraju strukturu cilijarnih proteina mogu rezultirati abnormalnom ultrastrukturom cilija, a neke abnormalnom funkcijom cilija uz očuvanu ultrastrukturu. Najčešće ultrastrukturne promjene su odsutnost vanjskih i/ili unutarnjih dineinskih ručica, nedostatak središnjeg mikrotubularnog para s transpozicijom perifernog mikrotubula u središte aksoneme, abnormalnosti zrakastih žbica, nasumična usmjerenost trepetljika.

Do danas je identificirano desetak gena povezanih s primarnom cilijarnom diskinezijom. Većina ih je odgovorna za kodiranje građe vanjskih dineinskih ručica (DNAH5, DNAH9, DNAH12, DNAI1, CCDC103I). U otprilike 30 % slučajeva primarne cilijarne diskinezije otkrivena je mutacija gena DNAH5 (eng. dynein axonemal heavy chain) koji kodira građu teških lanaca vanjskih dineinskih ručica, a nalazi se na kromosomu 5p. U 2 – 10 % slučajeva radi se o mutaciji gena DNAI1 (engl. dynein axonemal intermediate chain) koji kodira intermedijarne lance vanjskih dineinskih ručica, a smješten je na kromosomu 9p. Bialelne mutacije tih gena stvaraju nefunkcionalne lance aksonemalnih dineinskih ručica te oboljeli imaju poremećenu pokretljivost respiratornih cilija s defektima vanjskih dineinskih ručica.

Drugi identificirani geni pronađeni su samo u izoliranim ili rijetkim slučajevima, a odgovorni su za građu unutarnjih dineinskih ručica (*DNALI1*) ili zrakastih žbica koje povezuju mikrotubule (*RSPH4A*, *RSPH9*) (49).

Genetska osnova ostaje nepoznata u više od 60 % slučajeva primarne cilijarne diskinezije. Potreba za identifikacijom gena odgovornih za PCD poglavito je važna za onu skupinu

bolesnika koji imaju mutacije koje dovode do abnormalne funkcije trepetljika, ali uz očuvanu ultrastrukturu samih trepetljika. Takvi bolesnici razvit će kliničku sliku PCD-a, ali neće biti prepoznati u centrima gdje potvrda dijagnoze PCD-a isključivo ovisi o nalazu transmisijske elektronske mikroskopije (TEM). Istraživanja su pokazala da bialne mutacije gena DNAH11 uzrokuju > 22 % slučajeva PCD-a s „normalnim TEM“ rezultatima cilijarne ultrastrukture (50).

2.3 PATOFIZIOLOGIJA

Pokretne trepetljike nalaze se na različitim epitelnim stanicama i svojim kretanjem pokreću izvanstaničnu tekućinu. Tako se ovisno o lokalizaciji razlikuju respiratorne cilije (u dišnim putevima), endodermalne cilije (u endodimu moždanih klijetki), primarne nodalne cilije (u embrionalnom čvoru) i rep spermija koji pokreće spermije.

Sluznicu nosne šupljine, paranazalnih sinusa, Eustahijeve tube i srednjeg uha, te dišnih puteva oblaže višeredni cilindrični epitel s trepetljikama. Svaka epitelna stanica ima oko 200 trepetljika dugih 5-7 μm . Bazična citoskeletna struktura ili aksonema čini jezgru svake trepetljike, a sastavljena je od devet perifernih parova (dupleta) mikrotubula postavljenih kružno oko dvaju središnjih mikrotubula. Mikrotubuli su međusobno povezani zrakastim žbicama i neksonske vezama u jednu cjelinu (9+2 aksonema). Svaki periferni mikrotubul ima vanjsku i unutarnju dineinsku ručicu. Aksonemalni dineini su „molekularni motori“ jer sadrže ATP-azu koja katalizira razgradnju ATP-a u ADP i tako se oslobađa energija potrebne za klizanje mikrotubula, a time i kretanje pokretnih cilija. Kretanjem trepetljika stvara se metakroni val koji koordinira cilijarno kretanje, tj. efektivni udar jedne trepetljike uzrokuje udar iduće susjedne trepetljike. Gibanje trepetljika 10 do 20 puta u sekundi tjera sluz u smjeru izravnog udara. Dakle, mukocilijarni klirens ovisi o ispravnoj građi i funkciji trepetljika koje se skladno gibaju. S obzirom da je u ovoj bolesti upravo građa trepetljika narušena, nedostatan mukocilijarni čišćenje dovodi do zastoja i nakupljanja sluzi koja postaje idealna podloga za razvoj respiratornih infekcija (sinusitis, otitis, bronhitis, pneumonije), a na koncu onda i nastanak bronhiektazija.

Muške spolne stanice, spermiji, imaju rep koji je građen slično kao i pokretne respiratorne trepetljike opisane prethodno. S obzirom da je u PCD-u poremećena ultrastruktura dišnih trepetljika, tako je i rep spermija defektne građe što uzrokuje nepokretnost spermija. Otuda onda proizlazi neplodnost koja je prisutna u većini muških oboljelih od PCD-a. Pregledom ejakulata u zrelih adolescenata i odraslih muškaraca pronađe se uglavnom uredan broj nepokretnih spermija. Zanimljivo je da, iako trepetljikavi epitel oblaže i sluznicu jajovoda, u

oboljelih žena nalazi se češće subfertilitet nego infertilitet, vjerojatno jer na kretnje jajovoda više utječe glatka muskulatura stijenke.

Embrionalne nodalne (pokretne) cilije, u odnosu na prethodno opisane respiratorne cilije, u svojoj građi nemaju središnji par mikrotubula pa im se struktura označava kao 9+0 aksonema. Nodalne cilije imaju vitalnu ulogu u uspostavljanju lijevo-desne orijentacije tijela tijekom embriogeneze. Posljedično, neispravna funkcija embrionalnih nodalnih cilija uzrokuje poremećaj razvoja lijevo-desne tjelesne osi, pa stoga ne čudi da se u gotovo 50 % bolesnika s PCD-om nalazi *situs inversus totalis*. Neki pacijenti imaju *situs ambiguus* ili heterotaksiju uz koju su često prisutne i srčane kongenitalne mane (51).

2.4 KLINIČKE MANIFESTACIJE BOLESTI

Karakteristične kliničke značajke primarne cilijarne diskinezije mogu varirati ovisno o dobi pacijenata, ali ono što je zajedničko svima su kronični uporni vlažni kašalj koji počinje od dojenačke dobi ili ranog djetinjstva, ponavljajući bronhitisi ili pneumonije, kronično začepljen nos ili curenje iz nosa od ranog djetinjstva te kronični sinusitis.

Većina simptoma i/ili znakova PCD-a su kronični, svakodnevni i razvijaju se ubrzo nakon rođenja.

2.4.1 Respiratorne manifestacije i komplikacije

Respiratorne manifestacije su dio tzv. klasičnog opisa ove rijetke bolesti i predstavljaju značajke „*sine qua non*“ za dijagnozu (49).

2.4.1.1 Neonatalni respiratorni distress

Nerazjašnjeni neonatalni respiratorni distress jedna je od najranijih manifestacija ove ciliopatije. Smatra se da poremećeni mukocilijarni klirens u novorođenčeta s PCD-om rezultira atelektazama i lobarnim kolapsom što se onda klinički očituje kao respiratorni distress. Tipični znakovi su tahipneja, širenje nosnica, stenjanje, retrakcije i cijanoza.

Postoje neke značajke po kojima se distress zbog PCD-a može razlikovati od ostalih uzroka neonatalnog respiratornog distressa. Najčešće je riječ o terminski rođenoj djeci bez drugih očitih uzroka za respiratornim distressom, simptomi nastupaju nešto kasnije (nakon 12 -24 sata od rođenja), radiološke snimke pokazuju lobarne atelektaze i *situs inversus* (u otprilike 50 % djece). Osim toga, više od 75 % novorođenčadi s PCD-om zahtijevat će terapiju kisikom kontinuirano nekoliko tjedana ili mjeseci (52).

2.4.1.2 Kronični rinosinuitis i otitis media

Nosna opstrukcija prisutna je već od neonatalne dobi ili se javlja u prvim godinama života i ostaje trajno prisutna u svakoj dobi života u ovih bolesnika. Poremećeni mukocilijarni mehanizam u gornjem dijelu dišnog sustava klinički se očituje kao nazalna opstrukcija uz nazalan govor, rinoreja, anosmija, zadah iz usta i recidivirajući sinuitisi. Curenje iz nosa može biti od bistrog vodenastog do gustog i žutog, a počinje već u neonatalnoj dobi ili ranom djetinjstvu. Teško je kroničnu rinoreju razlikovati od uobičajenih respiratornih infekcija u djece, ali kod svakog djeteta koje uz rinoreju ima i nosnu polipozu trebalo bi detaljnije istražiti postoji li cistična fibroza ili cilijarna diskinezija.

Rekurentna upala srednjeg uha s izljevom javlja se u 95 % djece s PCD-om. U odrasloj dobi to onda prelazi u kronični otitis media s akutnim egzacerbacijama. Kao ozbiljna posljedica otitisa razvije se provodna nagluhost (49,53).

Kronična rinoreja i rekurentni sekretorni otitisi mogu uzrokovati u više od 70 % djece s PCD-om opstruktivni sleep apnea sindrom (eng. *obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) (54).

2.4.1.3 Manifestacije u donjem dišnom sustavu

Kao i u općoj populaciji zdrave djece tako i u djece predškolske i školske dobi s PCD-om najčešće su upravo respiratorne infekcije. Međutim, postojanje svakodnevnog mokrog (produktivnog) kašlja i nosne kongestije tijekom cijele godine tipično je baš za djecu s primarnom cilijarnom diskinezijom. Tim konstantnim upornim kašljem bolesnici zapravo pokušavaju „očistiti“ nakupljeni sekret mehanizmom neovisnim o cilijama. Kašalj se pojavljuje spontano ili može biti provociran fizičkom aktivnošću, smijehom ili plačem. Nema tendenciju pojavljivanja tijekom noći što je diferencijalno dijagnostički važno za astmu. Osim toga, primjena inhalacijskih steroida nema učinka na kašalj. Eventualno u obzir dolazi liječenje antibioticima jer može olakšati kašalj, ali svejedno ga ne uklanja u potpunosti (55).

U starije djece i adolescenata ovi simptomi počinju utjecati na kvalitetu života zbog ograničavanja tjelesne aktivnosti i „zaostajanja“ za vršnjacima. Zbog potrebe za iskašljavanjem koja stvara neugodnost, djeca u ovoj dobi potiskuju nagon za iskašljavanjem sputuma. Bronhiektazije će biti vidljive na CT snimkama kod većine adolescenata kako se približavaju odrasloj dobi.

U odrasloj dobi kronični produktivni kašalj narušava kvalitetu života do te mjere da neki bolesnici s teškim oblikom bolesti ne mogu raditi puno radno vrijeme. Plućna funkcija je značajno smanjena i pokazuje opstruktivni obrazac. Kod nekih bolesnika kojima je PCD dijagnosticirana tek u odrasloj dobi, dolazi do poboljšanja ili stabilizacije plućne funkcije, dok se kod drugih ona dalje nastavlja pogoršavati. Može nastupiti respiratorna insuficijencija i potreba za terapijom kisikom. Najčešće radiološke promjene na plućima su hiperinflacija,

zadebljanje bronhalne stijenke, segmentno smanjenje volumena ili skvrčavanje te segmentne bronhiektazije. U ovoj dobi prevalencija bronhiektazija doseže i 95 %.

Sve u svemu, znakovi upale donjih dišnih putova (ponavljani bronhitis, pneumonije, atelektaze) očituju se već od dojenačke dobi; uz postupan razvoj bronhiektazija. Ovisno o životnoj dobi, razlikuju se najčešće izolirani uzročnici plućnih infekcija. Tako su u djece do treće godine *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, i *Streptococcus pneumoniae* najčešće izolirane bakterije. U tinejdžerskoj dobi *H. influenzae* je dominantan patogen, a *Pseudomonas aeruginosa* (PA) se može naći u < 5 % pacijenata mlađih od 19 godina. Vjerojatnost infekcije s PA raste s godinama te je to najvažniji patogen u odraslih bolesnika, s prisutnošću u oko 50 % slučajeva. Osim PA u odrasloj dobi prevladava i *Klebsiella sp.*

Od ostalih uzročnika, netuberkulozne bakterije (NTM) u PCD-u se pojavljuju rijetko, s većom učestalošću među odraslima nego u djece. Spoznaja o prevalenciji *Achromobacter species* kao i gljivičnih infekcija u bolesnika s PCD-om je malo (55).

2.4.2 Situs inversus totalis i situs ambiguus

Većina organa u prsištu i abdomenu ima određen položaj na desnoj (npr. jetra) ili lijevoj strani (npr. srce, slezena) i takav raspored zove se „*situs solitus*“. Nasuprot tome, stanje u kojem postoji zrcalna transpozicija i trbušnih i prsnih organa zove se „*situs inversus totalis*“ (56). Upravo takva kongenitalna abnormalnost postoji u oko 50 % bolesnika s PCD-om.

Uz to, razlikuje se i stanje u kojem je raspored organa negdje između „*situs solitus*“ i „*situs inversus totalis*“ poznato pod nazivom „*situs ambiguus*“ ili heterotaksija. Ovakav raspored organa pojavljuje se u oko 6 % bolesnika i može uzrokovati ozbiljne zdravstvene probleme. Takav abnormalan raspored organa povezan je sa složenim srčanim manama kao što su defekti AV kanala, atrijski i ventrikulski septalni defekti, L- transpozicija velikih arterija te tetralogija Fallot. Prevalencija heterotaksije sa srčanim anomalijama je 200 puta veća u PCD bolesnika nego u općoj populaciji. Osim srčanih anomalija, s primarnom cilijarnom diskinezijom mogu biti povezana i policistična bolest bubrega i jetre, bilijarna atrezija, polisplenija, hidrocefalus te degeneracija retine. Upravo ta spoznaja o povezanosti primarne cilijarne diskinezije i defekata lateralizacije organa omogućila je rano prepoznavanje ove bolesti i komplikacija uzrokovanih anatomskim promjenama (57).

2.4.3 Neplodnost i PCD

Neplodnost ili infertilitet je bolest reproduktivnog sustava definirana nemogućnošću postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (58).

Točna prevalencija neplodnosti povezane s primarnom cilijarnom diskinezijom nije poznata, ali prema nekim istraživanjima u muškaraca pogođenih bolešću doseže 80 %, a u žena oko 60 %. Varijacije u prevalenciji postoje među geografskim populacijama što se objašnjava razlikama u genotipu te stupnju cilijarne diskinezije.

2.4.3.1 Neplodnost u muškaraca

Bičevi spermija imaju sličnu cilijarnu strukturu (9+2) kao cilije dišnih puteva. Kao posljedica abnormalne strukture flagela spermija, njihovo propulzivno kretanje je narušeno, te su slabije pokretni ili nepokretni. Tako broj spermija u ejakulatu ovih bolesnika može biti uredan, ali su oni nepokretni.

Dodatno, pokretne cilije prisutne su i u eferentnim kanalićima testisa u kojima se nalaze nepokretne spermatozoide. Pretpostavlja se da te pokretne cilije stvarajući turbulenciju sprječavaju aglutinaciju spermija i omogućuju normalno kretanje spermija u testisu.

Možemo zaključiti da poremećaj pokretljivosti samih spermija u kombinaciji s poremećajem njihovog kretanja kroz testis i aglutinacije spermija, rezultira smanjenim brojem spermija koji dolaze do jajne stanice i manjom vjerojatnošću oplodnje.

2.4.3.2 Neplodnost u žena

Jajovod je obložen sekretornim stanicama s trepetljikama koje imaju mikrotubularni raspored 9+2 kao i cilije dišnog sustava. Pretpostavlja se da koordinirano pokretanje trepetljika uz mišićne kontrakcije i protok sekreta u jajovodima, potpomaže transport oocita i ranog embrija kroz jajovod prema maternici. Također, trepetljikave stanice nalaze se i u žljezdanom epitelu endometrija i njihova uloga je manje poznata, a jedna od pretpostavki je da sudjeluju u transportu žljezdanog sekreta (59).

Dakle, u žena s PCD-om abnormalno kretanje cilija u jajovodu i endometriju ometa oplodnju i implantaciju embrija. Također, u ovih žena bilježi se i veći postotak ektopičnih trudnoća.

2.5 DIJAGNOZA PRIMARNE CILIJARNE DISKINEZIJE

Postavljanje dijagnoze primarne cilijarne diskinezije teško je i izazovno. S jedne strane, PCD predstavlja široki spektar težine kliničke slike pa oni blaži oblici nerijetko ostaju neprepoznati. S druge strane, ne postoji dijagnostički test koji bi bio „zlatni standard“, već se u dijagnostici koriste sofisticirani skupi testovi koji su u manjim bolnicama ili u manje razvijenim zemljama nedostupni.

ERS (European Respiratory Society) je razvio smjernice s ciljem ispravnog i pravovremenog dijagnosticiranja PCD-a u bolesnika kod kojih se postavi sumnja, te naposljetku odgovarajućeg liječenja onih kod kojih se PCD dokaže (60).

Na sindrom nepokretnih cilija treba posumnjati u djeteta koje ima perzistentni mokri kašalj, ponavljajuću sinopulmonalnu bolest, kronični otitis s/bez naglušnosti, *situs* anomalije, srčane mane, anamnezu neonatalnog respiratornog distresa. Prema ERS-u obavezno je provesti kompletnu dijagnostiku u pacijenata koji imaju takvu kliničku sliku. Jednako tako, u braće i sestara oboljelog svakako je indicirano provesti dijagnostičku obradu.

Mjerenje izdahnutog nazalnog NO (nNO) koristan je „screening“ test za PCD. Dušikov oksid sintetizira se u sinusnom epitelu pomoću NO sintetaze. Razine izdahnutog nNO izrazito su niske u bolesnika s PCD-om u usporedbi sa zdravim osobama, cističnom fibrozom ili kroničnim sinuitisom. Metoda mjerenja koja se smatra zlatnim standardom je analiza pomoću kemiluminiscentnog analizatora s tehnikom zatvaranja veluma, tj. izdisanja kroz usta u otpornik, kako bi se izbjegla kontaminacija zrakom iz donjih dišnih puteva. To je teško izvesti kod djece mlađe od šest godina pa se prema ERS smjernicama preporučuje mjerenje nNo u djece starije od 6 godina i odraslih nakon postavljanja sumnje na PCD. Ovaj test je brz, neinvazivan, s osjetljivošću 98 % i rezultati su brzo dostupni (49,60).

Frekvencija cilijarnih otkucaja (eng. ciliary beat frequency, CBF) je uz uzorak cilijarnih otkucaja (eng. ciliary beat pattern, CBP) osnovni parametar cilijarne funkcije koji se može mjeriti *in vivo* ili *ex vivo*. Prema ERS smjernicama, radi se *ex vivo* analiza cilijarne aktivnosti respiratornog epitela iz nosa ili bronha pomoću HSAV (eng. high speed video analysis). Trepetljikave stanice promatraju se odmah nakon uzimanja uzorka te ponovno nakon uzgoja u kulturi kako bi se PCD razlikovao od sekundarnih diskinezija.

Transmisijska elektronska mikroskopija (eng. transmission electron microscopy, TEM) dugo godina se smatrala zlatnim standardom za detekciju ultrastrukturnih cilijarnih abnormalnosti. Međutim, novije genetičke studije otkrile su veliki broj genetičkih podtipova PCD-a u kojima je ultrastruktura cilija normalna i koje se onda ne mogu otkriti pomoću TEM-a. Može se stoga zaključiti da TEM analiza cilija može potvrditi, ali ne može uvijek isključiti dijagnozu primarne cilijarne diskinezije.

Što se tiče genetičkih testiranja, ERC smjernice ne daju konkretne preporuke. PCD je heterogena skupina poremećaja pa bi genetička testiranja eventualno imala koristi u osoba koje imaju srodnika s PCD-om za rano postavljanje dijagnoze ili utvrđivanja nositeljstva mutacije. Trenutno se u svijetu radi samo testiranje dvije najčešće mutacije, DNAH5 i DNAI1 (61).

2.6 LIJEČENJE

Kako je ovo multiorganska ciliopatija, za pacijente s primarnom cilijarnom diskinezijom neophodan je multidisciplinarni pristup u liječenju. U pružanje skrbi trebaju biti uključeni pedijatri, pulmolozi, kardiolozi, otorinolaringolozi, fizioterapeuti, radiolozi, genetičari i drugi stručnjaci.

S obzirom da ne postoji jedinstveni specifični lijek za ovu bolest, cilj liječenja je spriječiti plućne egzacerbacije, ublažiti simptome i poboljšati kvalitetu života ovih bolesnika te očuvati plućnu funkciju i usporiti progresiju bolesti.

Zasad nema jedinstvenih terapijskih smjernice za PCD, nego se pacijenti liječe prema ERS smjernicama za liječenje bronhiektazija iz 2017. godine (62), odnosno iskustvu stručnjaka koji se o njima brinu.

Okosnicu liječenja čine postupci čišćenja dišnih puteva, kontrole i prevencije infekcija te uklanjanje štetnih čimbenika koji djeluju kao okidači upale, primjerice duhanski dim.

Preporučuje se svakodnevno agresivno čišćenje dišnih puteva da bi se mobilizirao nakupljeni sekret uz poticanje kašlja da se ta sluz iskašlja. U čišćenju dišnih puteva koriste se inhalacije obične fiziološke ili hipertonične (3-5%) otopine NaCl, kao i N-acetil-cistein (NAC) dok se inhalacije dornaza alfa ne preporučuju. Ostale metode su kardiovaskularne vježbe, manualna perkusija ili perkusijski vibracijski uređaji te primjena pozitivnog ekspiracijskog tlaka. Također, primjena inhalacijskih beta2 agonista dolazi u obzir, s preporukom primjene prije fizioterapije ili inhalacijskih mukoaktivnih lijekova (69). Dodatno, poseban naglasak stavlja se na fizičku aktivnost jer se tako povećava snaga dišnih mišića i održava zdravlje pluća. Izvođenje vježbi prije čišćenja dišnih puteva značajno poboljšava mukocilijarni klirens i može biti učinkovitiji bronhodilatacijski stimulus nego beta2 agonisti (49).

Antibiotici su indicirani prvenstveno u liječenju respiratornih egzacerbacija. Kod blažih moguća je oralna primjena, dok teže egzacerbacije zahtijevaju hospitalizaciju i intravensku primjenu odgovarajućih ciljanih antibiotika. Što se tiče dugotrajne primjene inhalacijskih antibiotika u bolesnika s PCD-om, zasad nema dovoljno istraživanja i dokaza. Prema ERS smjernicama njihova primjena je rezervirana za pacijente s bronhiektazijama koji imaju 3 i više egzacerbacija godišnje ili kroničnu kolonizaciju *P.aeruginosa* (63).

Neinvazivna ventilacija može utjecati na kvalitetu života i produljenje preživljenja, a u onim najtežim slučajeva respiratornog zatajenja jedina opcija je transplantacija pluća.

Prevencija infekcija osobito je važna pa je preporuka provoditi cijepljenje protiv pneumokoka, kao i godišnje cijepljenje protiv gripe.

Oštećenje sluha kad god je moguće nastoji se poboljšati slušnim pomagalicama. Održavanje prohodnosti i adekvatne drenaže nosnih puteva i sinusa postiže se svakodnevnim čišćenjem i ispiranjem, a u onim iznimnim slučajevima, primjerice postojanje agresivne polipoze, indicirani su kirurški zahvati na sinusima.

S obzirom na veliku zastupljenost neplodnosti u ovih bolesnika, parovi koji žele zasnovati obitelj mogu se uputiti na postupke medicinski potpomognute oplodnje.

3 SLIČNOSTI I RAZLIKE U KLINIČKOJ SLICI BOLESNIKA S CISTIČNOM FIBROZOM I PRIMARNOM CILIJARNOM DISKINEZIJOM

Cistična fibroza (CF) i primarna cilijarna diskinezija (PCD) su rijetke nasljedne bolesti. PCD je uzrokovan mutacijama u različitim genima za razliku od CF-a koji je uzrokovan različitim mutacijama u jednom genu. Istovremeno, PCD ima značajno nižu prevalenciju, pa je posljedično tomu cistična fibroza bolje proučena bolest te ju kliničari puno prije prepoznaju i češće dijagnosticiraju. Tako se dijagnoza CF-a postavi već unutar prve godine života, dok je prosječna dob postavljanja dijagnoze PCD-a oko pete godine života.

Kao što je prethodno prikazano, CF i PCD imaju široku paletu kliničkih simptoma te zahvaćaju različite organske sustave. Ipak, ono što se odmah uočava kao njihova glavna sličnost jest kronična progresivna plućna bolest. Kod svih bolesnika nalazi se oštećenje mukocilijarnog klirensa te se pojačano izlučuje i nakuplja sluz u dišnim putevima i stvaraju uvjeti za infekcije i kolonizacije mikroorganizmima. Međutim, podležeći mehanizam koji uzrokuje kroničnu plućnu bolest je različit. Dok je u PCD-u mukocilijarni klirens poremećen zbog abnormalne građe i funkcije samih trepetljika, u CF-u se zbog disfunkcije CFTR proteina stvara i nakuplja gusti dehidrirani žilavi sekret koji pritišće trepetljike i inhibira njihovu funkciju te uzrokuje sekundarno oštećenje mukocilijarnog klirensa.

Klinički se zahvaćenost respiratornog sustava u obje bolesti prezentira kroz kronične rinosinitise, rekurentne infekcije dišnog sustava koje prelaze u kronične infekcije i nasposljertku dovode do razvoja bronhiektazija s pogoršanjem plućne funkcije i respiratorne insuficijencije.

Dakako, postoje i razlike, primjerice u vremenu pojavljivanja respiratornih simptoma. U odnosu na cističnu fibrozu gdje djeca nisu odmah po rođenju respiratorno ugrožena, prva klinička prezentacija PCD-a je neonatalni respiratorni distres. Osim toga, značajka PCD-a je i produktivni kašalj koji počinje od ranog djetinjstva i ostaje prisutan tijekom cijelog života. Sinusna bolest i njezine komplikacije nalaze se u oba slučaja. Međutim, nosna polipoza smatra se obilježjem cistične fibroze, dok stalni rinitis prisutan od rođenja uz rekurentne upale srednjeg uha češće ukazuje na PCD.

Radiološka distribucija bolesti pluća u bolesnika s CF-om i PCD-om naglašava razlike u temeljnom uzroku oštećenja. U PCD-u oštećenja su pretežno u srednjim i donjim režnjevima, dok su kod CF-a zahvaćeni pretežno gornji režnjevi (64).

Bakterijske infekcije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s cističnom fibrozom i primarnom cilijarnom diskinezijom.

H. influenza, *P. aeruginosa* i *S. aureus* su najčešće izolirani uzročnici u obje skupine bolesnika. Također, uočeno je da određene bakterije (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*) imaju tendenciju smanjenja prevalencije s dobi, nakon čega *P. aeruginosa* postaje dominantan patogen dišnih puteva u ovih bolesnika. Usprkos tome što postoje preklapanja u vrstama uzročnika, treba uzeti u obzir i razlike u mikrobiologiji dišnih puteva između CF-a i PCD-a.

Primjerice, infekcije i kolonizacija *P. aeruginosa* (PA) očituju razlike. PA je bakterija koja ima dva glavna fenotipa, mukoidni i nemukoidni. U bolesnika s CF-om, nakon prvotne infekcije nemukoidnim tipom, s vremenom dolazi do tranzicije u mukoidni koji izlučuje velike količine sluzavog polisaharida koji okružuje bakterijske stanice. Upravo ta pretvorba omogućuje razvoj kroničnih infekcija ovim mikroorganizmom u CF-u, te mukoidna *P. aeruginosa* postaje dominantan patogen u odrasloj dobi. Uz to, pretvorba u mukoidni fenotip povezana je i s ubrzanim opadanjem plućne funkcije u ovih bolesnika. S druge strane, u bolesnika s PCD-om učestalost infekcije *P. aeruginosa* također se povećava s dobi, ali se mukoidni fenotip PA ne izolira prije 30. godine života. Dakle, pretvorba fenotipa događa se puno kasnije nego u CF-u (65).

Što se tiče *S. pneumoniae*, također postoje određene specifičnosti. Za pacijente s CF-om to je prolazni patogen čija se prevalencija s dobi smanjuje pa je u odrasloj dobi manja od 5 %. Osim toga, *S. pneumoniae* u više od 80 % infekcija izolira se zajedno s drugim respiratornim patogenima pa nije poznat njegov utjecaj na plućnu funkciju. S druge strane, u bolesnika s PCD-om, prema nekim studijama, ovo je drugi najčešće izoliran uzročnik u djece i adolescenata, odmah iza *H. influenzae*. S dobi dolazi do pada prevalencije, a zasad nije zabilježena povezanost između pneumokokne infekcije i plućne funkcije u ovih bolesnika (65).

Posebno je zanimljivo da mikroorganizmi *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) koji su vrlo važni i opasni bakterijski patogeni u pacijenata s cističnom fibrozom, do danas nisu izolirani u bolesnika s PCD-om.

Sljedeća zajednička klinička manifestacija ovih dviju bolesti je neplodnost, i to pretežito u muških bolesnika, ali ponovno, podležeći uzrok je drugačiji. U muškaraca s cističnom fibrozom uzrok neplodnosti je opstruktivna azoospermija (nedostatak spermija u ejakulatu) zbog kongenitalne bilateralne aplazije sjemenovoda. Nasuprot tome, muškarci s primarnom cilijarnom diskinezijom imaju astenozoospermiju, tj. djelomičnu ili potpunu nepokretnost spermija zbog ultrastrukturnih anomalija repa spermija. Stoga se, u slučaju potpomognute oplodnje, u bolesnika s CF-om spermiji aspiriraju iz epididimisa, a u muškaraca s PCD-om

uzimaju se nepokretni spermiji iz ejakulata nakon čega slijedi intracitoplazmatska injekcija spermija u jajnu stanicu (66).

Treba naglasiti i karakteristike po kojima se ovi pacijenti skroz razlikuju, odnosno postoje kliničke manifestacije koje su specifične samo za jednu ili drugu skupinu bolesnika.

Prva od njih je poremećaj lateralnosti. Zbog poremećenog motiliteta embrionalnih nodalnih cilija, u skoro polovici pacijenata s PCD-om, nalazi se *situs inversus*. Često su uz to prisutne i kompleksne srčane kongenitalne anomalije i polisplenija. Defekti lateralizacije nisu dosad zabilježeni u oboljelih od CF-a.

Druga razlika, ujedno važna manifestacija cistične fibroze koju nemaju bolesnici s PCD-om, jesu gastrointestinalni poremećaji. Primarno je to razvoj egzokrine insuficijencije gušterače koja uzrokuje malapsorpciju masti, steatoreju, gubitak tjelesne težine, poremećaj metabolizma kostiju itd. Osim toga, hepatobilijarne manifestacije, CFRD i sindrom distalne opstrukcije, također ubrajamo u tu skupinu vanplućnih komplikacija koje su prisutne u CF-u.

Zanimljivo je da bolesnici s PCD-om te bolesnici s cističnom fibrozom koji spadaju u kategoriji "pancreatic sufficient" (CF-PS) nemaju malapsorpciju i nutritivne poremećaje te im se dijagnoza postavi u nešto kasnijoj dobi u odnosu na bolesnike s cističnom fibrozom koji se označavaju kao "pancreatic insufficient" (CF-PI) (67).

4 PRIKAZ PACIJENATA LIJEČENIH U KBC-u ZAGREB

U ovom dijelu opisani su rezultati usporedbe nekoliko kliničkih slučajeva cistične fibroze i primarne cilijarne diskinezije. Odabrani su pacijenti koji se liječe i redovno kontroliraju u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Zdravstveni podaci pacijenata preuzeti su iz bolničkog informatičkog sustava (BIS). Cilj je bio prikazati i usporediti glavne kliničke manifestacije, plućnu funkciju te najčešće patogene uzročnike i kolonizacije među pacijentima s CF-om i PCD-om. Dakako, važno je uzeti u obzir da se radi o ograničenoj skupini pacijenata, pa rezultati mogu biti relevantni samo za tu populaciju.

Za usporedbu je izabrano 16 bolesnika koji boluju od cistične fibroze i 16 bolesnika koji imaju primarnu cilijarnu diskineziju. Pokušalo se odabrati i uskladiti bolesnike na način da budu slične životne dobi i spola, međutim, to je bilo teško jer bolesnici s PCD-om žive dulje (barem do sada), u odnosu na bolesnike s CF-om. Tako je u svakoj skupini bilo 8 muških i 8 ženskih bolesnika. U ove dvije skupine bolesnika prosječna dob bolesnika s CF-om je 30,7 godina, dok je u bolesnika s PCD-om prosječna dob 39,5 godina.

S obzirom da je za bolesnike koji boluju od cistične fibroze prilikom postavljanja dijagnoze napravljeno genetsko testiranje, onda znamo i dob postavljanja dijagnoze za ovu skupinu bolesnika, a to je tijekom prve godine života ili u predškolskoj dobi, s iznimkom jednog pacijenta kojem je dijagnoza postavljena tek u 17. godini života. Što se tiče dominantnog kliničkog simptoma, razlikuju se dvije grupe bolesnika. U jednoj grupi otpočetka su prisutni simptomi plućne bolesti, dok su u drugoj to gastrointestinalne tegobe (masna stolica, slabije napredovanje ili jetrena bolest) te se respiratorne smetnje pojavljuju tek u adolescenciji i pogoršavaju u odrasloj dobi. Od drugih simptoma nalazi se kronični rinosinitis, nosna polipoza, maldigestija, GERB, CFRD, osteopenija i osteoporoza te astma kao dodatni komorbiditet. Jednom pacijentu su transplantirani jetra i gušterača.

S druge strane, s obzirom na izazov postavljanja dijagnoze primarne cilijarne diskinezije, nije za svakog pacijenta poznata dob u kojoj je bolest dijagnosticirana. Kod nekih je bolest potvrđena već po rođenju, a kod drugih u školskoj ili tek odrasloj dobi. Također, ono što se moglo primijetiti u ovom uzorku, a već je i prethodno spomenuto, jest da su ovi bolesnici stariji u odnosu na bolesnike s CF-om koji se prate na Klinici. Naime, najstariji pacijent u ovoj skupini je bolesnica s 58 godina.

Nadalje, simptomi koji dominiraju kliničkom slikom od najranije dobi vezani su uz gornji dišni sustav. Bolesnici su se žalili na učestale prehlade i viroze od djetinjstva, trajno začepljen nos, postnazalni drip te učestale upale sinusa. Tegobe od strane donjeg dišnog sustava prvenstveno su recidivirajuće pneumonije, te rana pojava bronhiektazija. Kašalj i iskašljavanje

prozirnog do žućkastog sadržaja svakodnevno narušava kvalitetu života ovim pacijentima, napose atake kašlja koje se javljaju u popodnevnim satima ili noću. Trijas simptoma koji se naziva Kartagenerov sindrom, a uključuje bronhiektazije, kronični sinusitis i *situs viscerum inversus*, u ovom uzorku ima 11 pacijenata. Od ostalih simptoma vezanih uz PCD, ovi bolesnici imaju nosnu polipozu, anosmiju, pogoršanje sluha, recidivirajuće pneumotorakse, a jedna pacijentica ima i egzokrinu disfunkciju gušterače koja se povezuje s PCD-om.

Što se tiče plućne funkcije, dostupni su zadnji nalazi spirometrije za svakog pacijenta. Među bolesnicima s cističnom fibrozom, prema nalazima spirometrije, većina bolesnika ima uredne nalaze ili oni ukazuju na opstrukciju umjerenog stupnja. U ovom konkretnom uzorku pacijenata s CF-om najniža vrijednost FEV1 iznosi 0,83 L (18 %), najviša vrijednost FEV1 4,44 L (99 %), dok je srednja vrijednost za ovu skupinu pacijenata FEV1 2,55 L (68,34 %).

S druge strane, među bolesnicima s PCD-om, nalazi plućne funkcije kod većine pacijenata ukazuju na opstruktivne smetnje umjerenog do teškoga stupnja. U našem uzorku pacijenata s PCD-om najniža vrijednost FEV1 bila je 0,80 L (29 %), najviša vrijednost FEV1 2,84 L (91 %), a srednja vrijednost u ovoj skupini bolesnika bila je FEV1 2,23 L (58,69 %).

Navedene vrijednosti ukazuju na postojanje razlika u plućnoj funkciji, odnosno, može se primijetiti kako bolesnici s PCD-om imaju nešto lošije nalaze plućne funkcije u odnosu na bolesnike s CF-om. To je važno uočiti, jer poznato je da je CF u prošlosti bila daleko teža bolest i većina bolesnika odrasle dobi imala je značajno narušenu plućnu funkciju. Međutim, prema ovim podacima ta se slika mijenja zahvaljujući uvođenju CFTR modulatora u terapiju. Naravno, ova usporedba temelji se na dostupnim podacima i svakako su potrebna daljnja istraživanja s većim uzorcima kako bi se potvrdile ove razlike i izvukli relevantni zaključci.

Tablica 2. FEV1 L (%) vrijednosti u obje skupine bolesnika prema spolu

FEV1 L (%)	Cistična fibroza		Primarna cilijarna diskinezija	
	muškarci	žene	muškarci	žene
najmanja vrijednost	0,83 L (18 %)	1,25 L (32 %)	2,46 L (53 %)	0,80 L (29 %)
najveća vrijednost	4,44 L (99 %)	2,7 L (89 %)	3,60 L (88 %)	2,84 L (91 %)
srednja vrijednost	3,04 L (71,11 %)	2,06 L (65,57 %)	2,84 L (66,43 %)	1,62 L (50,95 %)

Također, zanimljivo je vidjeti da su najmanje i najviše vrijednosti FEV1 u skupini s CF-om zabilježene u muškaraca, dok su najmanja i najveća vrijednost FEV1 u skupini s PCD-om zabilježene u ženskih bolesnika.

U skupini bolesnika s cističnom fibrozom, najčešći kronični kolonizatori dišnih puteva su *P. aeruginosa* i *S. aureus* koji su izolirani u 13 pacijenata, od kojih je njih 9 kronično kolonizirano s obje bakterije. U 4 pacijenata prati se kronična kolonizacija sa *Stenotrophomonas maltophilia*, a u pojedinačnim slučajevima izolirani su MRSA, *E.coli* i *Aspergillus fumigatus* kao kronični kolonizatori. Kao intermitentni kolonizatori identificirani su *S. aureus* (2 bolesnika), *P. aeruginosa* (2 bolesnika), *M. intracellulare*, *E. coli* i *Achromobacter xylosoxidans*.

Kao kronični kolonizator u 6 bolesnika s PCD-om izolira se *P. aeruginosa* i u 2 slučaja *H. influenzae*. Među intermitentno izoliranim uzročnicima, osim PA i *H. influenzae*, izdvajaju se *Streptococcus pneumoniae* (u 3 slučaja), *E.coli*, *Acinetobacter* te *Sphingomonas paucimobilis* i *Aspergillus fumigatus*.

Stoga, ako se osvrnemo na najčešće uzročnike infekcija i kolonizatore dišnih puteva u ove dvije skupine bolesnika, možemo vidjeti da postoje određena preklapanja, ali i razlike u vrstama patogena. Najčešći kolonizator u obje skupine je uvjerljivo *P. aeruginosa*, dok se veća raznolikost intermitentnih kolonizatora uočava u bolesnika s PCD-om (barem u ovom uzorku pacijenata).

Još jedna stvar koja se uočava u obje grupe pacijenata je prisutnost anksioznih poremećaja i depresije u nekoliko bolesnika. Zapravo, ova činjenica i ne čudi jer su navedeni pacijenti odrasli ljudi koji imaju želju ostvariti svoj potencijal kroz školovanje, zaposlenje te zasnivanje obitelji, a zbog prirode svoje bolesti, bilo da je to CF ili PCD, osjećaju se ograničeno. Posljedično im je kvaliteta života narušena i pogled na sebe loš te se javljaju psihološke komplikacije, poput depresije ili anksioznih poremećaja.

Na temelju ovog sažetog i ograničenog prikaza može se zaključiti da su zajednička karakteristika koju nalazimo u obje skupine pacijenata svakako respiratorne tegobe. One se očituju kroz recidivirajuće rinosinuitise i pneumonije od najranije dobi, a najčešće ih uzrokuju *P. aeruginosa* i *S.aureus*. S vremenom dovode do razvoja bronhiektazija u obje skupine pacijenata, što značajno narušava plućnu funkciju i ograničava fizičke aktivnosti. Dodatno, komplikacije bolesti kao što su alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, CFRD i jetrena bolest te pothranjenost (BMI <18.5) pogoršavaju plućnu funkciju te ukazuju na uznapredovalost kliničke slike. Njihovim se liječenjem može poboljšati plućna funkcija te ih je bitno na vrijeme dijagnosticirati i uvesti potrebnu terapiju, što je zapravo i uočava u jednog dijela ovih pacijenata.

5 ZAKLJUČAK

Cistična fibroza (CF) i primarna cilijarna diskinezija (PCD) su rijetke nasljedne bolesti. PCD je uzrokovan mutacijama u različitim genima odgovornima za strukturu trepetljika, za razliku od CF-a koji je uzrokovan različitim mutacijama u CFTR genu. Posljedica i ujedno zajednička klinička manifestacija ovih dvaju poremećaja jest plućna bolest koja se razvija od najranije dobi, progresivna je i uključuje učestale bronhitise i pneumonije s razvojem bronhiektazija. Plućna bolest značajno narušava kvalitetu života ovih bolesnika te prognoza ovisi upravo o težini plućnih manifestacija bolesti. Osim plućnih tegoba, ono što je zajedničko ovim dvjema bolestima je neplodnost među muškim pacijentima. Druge kliničke karakteristike uglavnom predstavljaju različitosti među ovim bolesnicima, pa tako u cističnoj fibrozi nalazimo najčešće razne gastrointestinalne poremećaje, a u PCD-u *situs viscerum inversus*. Postavljanje dijagnoze obje bolesti je pomalo izazovno, pogotovo kad su jedino prisutni simptomi i znakovi plućne bolesti. Međutim, kako primarna cilijarna diskinezija ima značajno nižu prevalenciju, cistična fibroza je posljedično bolje proučena bolest te ju kliničari puno prije prepoznaju i češće dijagnosticiraju. Tako se dijagnoza CF-a postavi već unutar prve godine života, dok je prosječna dob postavljanja dijagnoze PCD-a oko pete godine života. Jednako tako, za razliku od CF-a, ne postoje jedinstvene terapijske smjernice za liječenje pacijenata s PCD-om pa se liječenje tih bolesnika temelji na smjernicama Europskog respiratornog društva (ERS) za necistične bronhiektazije.

Treba naglasiti da, iako ove dvije bolesti imaju dosta fenotipskih sličnosti, to su etiološki vrlo različite bolesti i stoga zahtijevaju različit pristup i liječenje. S obzirom na produljenje životnog vijeka ovih bolesnika, liječnici se suočavaju s novim prezentacijama i komplikacijama bolesti, a javljaju se i nove terapijske potrebe. Do novih otkrića i spoznaja o ovim nasljednim poremećajima, bolesnicima s CF-om i PCD-om potrebno je osigurati multidisciplinarni pristup i psihološku pomoć kako bi se što lakše i bezbolnije nosili sa svim životnim izazovima koje im odrastanje i odrasla dob donose.

6 ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Andrei Vukić Dugac na strpljenju, pomoći i stručnim savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.

7 LITERATURA

1. Banac S. Genetska podloga rijetkih plućnih bolesti u djece. *Paediatr Croat*. 2016;60(Suppl.1):18–23.
2. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. *Medicus*. 2013 Nov 5;22(2_Respiratorni_Konti):103–10.
3. Information about the ECFSPR for CF Patients | European Cystic Fibrosis Society (ECFS) [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/information-about-ecfspr-cf-patients>
4. Annual Report_2021_09Jun2023.pdf [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf
5. 2021 Annual Data Report. 2021; Available from: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
6. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells*. 2021 Oct 22;10(11):2844.
7. CFTR [Internet]. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center. [cited 2023 Feb 21]. Available from: <https://hopkinscf.org/knowledge/cftr/>
8. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug 1;4(8):e37–8.
9. Slieker MG, Sanders EAM, Rijkers GT, Ruven HJT, Ent CK van der. Disease modifying genes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005 Aug 1;4:7–13.
10. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918–51.
11. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1 Suppl):S23–45.
12. Bachhuber T, König J, Voelcker T, Mürle B, Schreiber R, Kunzelmann K. Cl⁻ interference with the epithelial Na⁺ channel ENaC. *J Biol Chem*. 2005 Sep 9;280(36):31587–94.
13. Pathophysiology of Cystic Fibrosis | Annales Nestlé (English ed.) | Karger Publishers [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://karger.com/ane/article/64/3/101/42071/Pathophysiology-of-Cystic-Fibrosis>
14. Haq IJ, Gray MA, Garnett JP, Ward C, Brodlie M. Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis: pathophysiology and therapeutic targets. *Thorax*. 2016 Mar 1;71(3):284–7.
15. Donaldson SH, Boucher RC. Pathophysiology of Cystic Fibrosis. *Ann Nestlé Engl Ed*. 2007 Feb 22;64(3):101–9.
16. de Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens as an Atypical Form of Cystic Fibrosis: Reproductive Implications and Genetic Counseling. *Andrology*. 2018 Jan;6(1):127–35.
17. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary Exacerbations in Adults With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2021 Jan;159(1):93–102.

18. Coutinho HDM, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *Int Arch Med*. 2008 Nov 7;1(1):24.
19. Chiappini E, Taccetti G, de Martino M. Bacterial Lung Infections in Cystic Fibrosis Patients: An Update. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):653.
20. McGuigan L, Callaghan M. The evolving dynamics of the microbial community in the cystic fibrosis lung. *Environ Microbiol*. 2015;17(1):16–28.
21. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia* : current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Respir J*. 2001 Feb;17(2):295–301.
22. Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2016;8(4):259–74.
23. Elborn JS. Identification and management of unusual pathogens in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2008 Jul 1;101(Suppl 1):2–5.
24. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2017 Nov;16 Suppl 2:S70–8.
25. Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ostojić R, Čuković Čavka S, Milić S i sur. Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2012 [pristupljeno 11.06.2023.];134(5-6). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172418>
26. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2017 Nov;16 Suppl 2:S79–86.
27. Malnutrition in women [Internet]. [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/malnutrition-in-women>
28. Nagy R, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, et al. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 7;5(3):e220740.
29. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D, Votava-Raić A, Fibroza C, Manifestacije G. GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE CISTIČNE FIBROZE.
30. Kobelska-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Przegląd Gastroenterol*. 2014;9(3):136–41.
31. Betapudi B, Aleem A, Kothadia JP. Cystic Fibrosis and Liver Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/>
32. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2019 May;23(2):263–77.
33. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(1):1–24.
34. Sandouk Z, Khan F, Khare S, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) prognosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Nov 19;26:100278.

35. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):226–37.
36. Distal intestinal obstruction syndrome and Cystic Fibrosis for adults. 2021; Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/143159/cf-dios.pdf
37. Chedevergne F, Sermet-Gaudelus I. Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Nov;25(6):660–5.
38. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct 1;18:S105–10.
39. Dodig S, Pavić I. Kloridi u znoju i sigurnost pacijenta. *Paediatr Croat*. 2018 Dec 26;62(4):156–60.
40. Tješić-Drinković D, Grizelj R, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Gagro A, Vraneš J, et al. Značenje novorođenačkog probira na cističnu fibrozu. *Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason Diagn*. 2006 Mar 1;15(1):37–43.
41. postupnik-za-dijagnostiku-cistic48dne-fibroze.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 8]. Available from: <https://kohompgz.files.wordpress.com/2013/10/postupnik-za-dijagnostiku-cistic48dne-fibroze.pdf>
42. Prirucnik_za_lijecenje_djece_s_cisticnom_fibrozm.pdf [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: https://www.kclj.si/dokumenti/Prirucnik_za_lijecenje_djece_s_cisticnom_fibrozm.pdf
43. Pressler T. Review of recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of patients with cystic fibrosis. *Biol Targets Ther*. 2008 Dec;2(4):611–7.
44. Tudorić N. Azitromicin i kronične plućne bolesti. *Medicus* [Internet]. 2018 [pristupljeno 19.06.2023.];27(2 Sumamed):165-170. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/214610>
45. Cystic fibrosis – new therapeutic approaches. *Liječnički Vjesn* [Internet]. 2022 Apr 25 [cited 2023 Feb 13];144(Sup 1). Available from: <https://hrcak.srce.hr/275639>
46. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1612–20.
47. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameen K, Zhao Y, et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 May 1;10(5):459–68.
48. Werner C, Lablans M, Ataian M, Raidt J, Wallmeier J, Große-Onnebrink J, et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016 Mar 1;47(3):849–59.
49. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr*. 2017 Jun 9;5:135.
50. Shoemark A, Burgoyne T, Kwan R, Dixon M, Patel MP, Rogers AV, et al. Primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure: three-dimensional tomography detects absence of DNAH11. *Eur Respir J*. 2018 Feb;51(2):1701809.

51. Rimmer J. Congenital problems of mucociliary clearance: primary ciliary dyskinesia. *Rhinology*. 2012 Dec;50(4):353–9.
52. Machogu E, Gaston B. Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia. *Children*. 2021 Feb 18;8(2):153.
53. Kreicher KL, Schopper HK, Naik AN, Hatch JL, Meyer TA. Hearing loss in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;104:161–5.
54. Oktem S, Karadag B, Erdem E, Gokdemir Y, Karakoc F, Dagli E, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Sep;48(9):897–903.
55. Nielsen KG, Holgersen MG, Crowley S, Marthin JK. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia—spiced with geno–phenotype associations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Mar;190(1):20–35.
56. Eitler K, Bibok A, Telkes G. Situs Inversus Totalis: A Clinical Review. *Int J Gen Med*. 2022 Mar 3;15:2437–49.
57. Narahari KN, Kapoor A, Sanamandra SK, Varma Gunturi SR. Primary Ciliary Dyskinesia and Situs Ambiguus: A Rare Association. *Int J Appl Basic Med Res*. 2018;8(1):48–50.
58. Infertility [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
59. Newman L, Chopra J, Dossett C, Shepherd E, Bercusson A, Carroll M, et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 2023 Jan 31;29(3):347–67.
60. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia | European Respiratory Society [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601090>
61. Primary Ciliary Dyskinesia Workup: Laboratory Studies, Imaging Studies, Other Tests [Internet]. [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1002319-workup>
62. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jun 16];50(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1700629>
63. Phillips GE, Thomas S, Heather S, Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J*. 1998 Jun 1;11(6):1389–91.
64. Lucas JS, Carroll M. Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Chest*. 2014 Apr;145(4):674–6.
65. Wijers CD, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2017 Nov;14(4):392–406.
66. Pereira R, Barbosa T, Cardoso AL, Sá R, Sousa M. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia: Similarities and differences. *Respir Med*. 2023 Apr;209:107169.

67. Walker W, Harris A, Rubbo B, Keenan V, Friend A, Payne S, et al. Lung function and nutritional status in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jun 17];48(suppl 60). Available from: https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA3128

8 ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

MARIJA ĆOSIĆ

Datum rođenja: 12.04.1998.

Adresa e-pošte: marijacosic12498@gmail.com

Obrazovanje

Osnovna škola Josipa Kozarca Lipovljani	2005. – 2013.
Srednja škola Tina Ujevića Kutina, smjer opća gimnazija	2013. – 2017.
Medicinski fakultet Zagreb	2017. – 2023.