

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a u Zagrebu,*
Imunološki zavod** i Zavod za zaštitu zdravlja grada Zagreba***

ZNAČENJE NOVOROĐENAČKOG PROBIRA NA CISTIČNU FIBROZU

SIGNIFICANCE OF NEONATAL SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS

Dorian Tješić-Drinković, Ruža Grizelj,* Duška Tješić-Drinković,*
Jadranka Kelečić,* Alenka Gagro,** Jasmina Vraneš,*** Jadranka Sertić**

Pregled

Ključne riječi: cistična fibroza, novorođenački probir

SAŽETAK. Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivno nasljedna bolest i smatra se najčešćom smrtonosnom bolešću u bijele rase. Dijagnostički pristup bolesti temelji se na dijagnostičkom konsenzusu po kojem se sumnja na CF može postaviti među ostalim i na osnovi pozitivnog nalaza novorođenačkog probira. Dok je u svijetu zadnjih godina sve više djece koja se otkrivaju u programu novorođenačkog probira, u Hrvatskoj se on ne provodi. Bolesnici u kojih se dijagnoza postavi nakon novorođenačkog probira imaju neke prednosti, rizike ali i nove probleme, te izazove za medicinsku struku s kojima se nismo susretali u dosadašnjoj praksi. Prednost probira najviše se očituje u boljoj uhranjenosti i boljem potencijalu kognitivnih funkcija te u izbjegavanju komplikacija koje su posljedica malnutricije. Prednost glede očuvanja plućne funkcije sadrži više kontroverza. Rano prepoznavanje bolesti često dovodi do ranog izlaganja bolesnika riziku infekcija *Pseudomonasom* zbog odlaska u ustanove u kojima susreće druge bolesnike s CF. Poznavanje prednosti i rizika novorođenačkog probira na CF omogućuje procjenu njegove važnosti ne samo za bolesnika ili njegovu obitelj već i za čitavu zajednicu.

Review

Key words: cystic fibrosis, neonatal screening

SUMMARY. Cystic fibrosis is among Caucasians the most common lethal autosomal recessive inherited disease. Diagnosis is based on meeting the criteria published as an expert consensus. Neonatal screening is one of the mentioned criteria. The number of children diagnosed with cystic fibrosis through neonatal screening is increasing throughout the world, but is not performed in Croatia. Early identification of these patients carries some advantages and some risks, posing new challenges for health workers. The most pronounced advantage is better growth and cognitive potentials for screened children, as well as less complications arising from malnutrition. Benefits regarding preservation of lung function are more controversial. Detection of patients through screening programs often means early exposure to *Pseudomonas* infections due to contacts with other CF patients in specialized centers. Recognizing potential advantages and risks of neonatal screening programs for CF brings new knowledge not only for individual patients and their families, but for the entire community.

O cističnoj fibrozi

Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivna nasljedna bolest i smatra se najčešćom smrtonosnom bolešću bijele rase.¹ Prošlo je šezdesetak godina otkako je gospođa D. Anderson uvela u medicinsku literaturu pojam CF i od onda do danas znakovito se promijenila sudbina bolesnika s CF.² U četrdesetim godinama 20. stoljeća većina je bolesnika umirala u prvoj godini života. Kasnije se životni vijek bolesnika produžio, te je 1990. medijana preživljavanja bila oko 29, a 1995. godine 32,5 godine. Pretpostavlja se da će prosječni životni vijek bolesnika rođenih devedesetih godina 20. stoljeća biti oko 40 godina, iako i danas ima sve više bolesnika koji su u tridesetim, četrdesetim i pedesetim godinama života.^{3,4}

U zemljama sjeverozapadne Europe i SAD-a incidenca CF kreće se između 1:1600 i 1:2500 novorođenčadi, a učestalost heterozigotnih prenosilaca je oko 1 na 20 do 25 osoba.³ Bolest je uzrokovana mutacijama gena *CFTR* (od engl. »*cystic fibrosis transmembrane regulator gene*«).⁵ Produkt tog gena je protein CFTR koji djeluje kao prenositelj iona klorida kroz membranu epitelnih stanica. Poremećaj transporta klorida uzrokuje u bole-

snika multisistemsku bolest koja zahvaća prvenstveno epitel, posebice egzokrinih žlijezda. Zbog bolešću promijenjenog ionskog sastava sekret ovih žlijezda postaje pregust (sinonim za bolest je »mukoviscidoza«), teško se odstranjuje prirodnim putem, te začepљуje izvodne kanaliće koji se cistično promijene i tako postupno dovode do razaranja žlijezde (otuda naziv bolesti »cistična fibroza«).^{4,6,7}

Genska osnova CF

Gen CFTR kodira sintezu transmembranskog proteina koji djeluje kao ionski kanal slabe provodljivosti te tako regulira prijenos iona klorida kroz membranu epitelnih stanica. Gen se nalazi na dugom kraku 7. kromosoma čovjeka, na području 7q31. Veličine je oko 250 kb i sadrži 27 kodirajućih regija. Protein CFTR u zdravih osoba ima molekularnu masu 140 kDa i građen je od 1480 aminokiselina, a nalazi se u membranama vršnih dijelova stanica epitela.^{5,8}

Do danas je opisano preko 800 različitih mutacija i preko 200 polimorfizama u genu CFTR. Mnoge od njih su vrlo rijetke, a u većini populacija samo ih je mali broj

zastupljen u značajnijem postotku. Sveukupno, najučestalija mutacija je delecija 3 bp u desetom eksonu na položaju 508 u primarnoj aminokiselinskoj strukturi proteina. Označava se oznakom $\Delta F508$, jer navedene baze kodiraju 508. aminokiselinu, fenilalanin u proteinu CFTR i nalazi se u većini bjelačkih populacija zapadnog svijeta na oko 65 do 70% alela.^{8,9} Neke se mutacije unutar nekih sredina javljaju češće, nego što su u općoj populaciji bolesnika s CF. Primjer je mutacija W1282X koja je u općoj populaciji zastupljena rijetko (2%), dok je u Aškenazi Židova u Jeruzalemu češće zastupljena (oko 60%).³

Najčešće utvrđene mutacije u Hrvatskoj populaciji prema izvještajima istraživačkih skupina su: F508 oko 64%, G542X 3,26 do 5,2%, N1303K 2,89 do 3,5%, R117H do 3,5%, R1162X do 1,7%, G551D 1,09%, 3849+10kb CT 0,72%, R334W, W1282X, 621+1GT, 1717GA 0,36% do 3,5%.^{10,11}

Kliničke manifestacije CF

Cistična fibroza može se očitovati različitim kliničkim slikama što prvenstveno ovisi o tome koje se mutacije, odnosno kombinacije mutacija gena CFTR nalaze u dotičnog bolesnika. Na kliničku sliku mogu utjecati i neki drugi, tzv. modificirajući geni kao i faktori iz okruženja.^{3,4}

Tipičnu kliničku sliku čine ponavljane infekcije i komplikacije dišnog puta, malapsorpcija, poremećaj metabolizma soli te neplodnost u muškaraca. Smrtnost je danas, za razliku od ranije, kad je bila povezana s posljedicama malapsorpcije, pretežno povezana s respiratornim komplikacijama.^{1,3}

Cistična fibroza može se očitovati već u novorođenčeta kao mekonijijski ileus (čak do 18%) zbog pregustog mekonija koji ne može proći kroz crijevo.¹² Katkad već intrauterino nastane perforacija crijeva sa sterilnim mekonijijskim peritonitisom.

Respiratorne se teškoće mogu očitovati već u dojenačkoj dobi. Zbog poremećenog transporta ljepljivog i žilavog sekreta dolazi do opstrukcije i upale u dišnom putu.^{3,7} Opstruktivne smetnje pogoduju razvoju infekcije. U početku su prisutni uobičajeni uzročnici infekcija, a potom se sve češće nalaze *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Navedeni mikroorganizmi podržavaju pojačani neutrofilni upalni odgovor u dišnom putu koji u konačnici dovodi do njihove destrukcije.^{3,13-15}

U nekih bolesnika bolest može napredovati sporo sa sklonošću suhom kašlju, ponavljajućem rinosinusitisu, nosnoj polipozi, te često i skrivenim simptomima astme. Za razliku od toga, ima kliničkih slika s brzom progresijom bolesti uz razvoj peribronhalne fibroze, atelektaza, bronhiektazija, pneumotoraksa, te razvoja plućnog srca i respiratornog zatajenja.^{3,14}

Najčešća manifestacija zahvaćenosti egzokrinih žlijezda uz probavni sustav je malapsorpcija uzrokovana nedostatkom pankreasnih i crijevnih enzima. Zato su

djeca obično pothranjena, blijeda, s izbočenim trbuhom. Uz malapsorpciju i opisani mekonijijski ileus, u neke djece prolabora rektum ili se razvije tzv. sindrom distalne crijevne opstrukcije. Zahvaćenost jetre, iako se klinički ne mora uopće opaziti, najčešće se u dojenačkoj dobi očituje kao kolestatska produljena novorođenačka žutica, a poslije kao bilijarna ciroza.^{3,16} Zbog povećanog gubitka natrija i klorida znojem djeca su sklonija hiponatrijemskoj dehidraciji.³ Neprohodnost sjemenih kanalića uzrokuje neplodnost u muškaraca, a u nekih bolesnika to može biti i jedina manifestacija bolesti. Fertilitet je kod bolesnica s CF moguć, ali je zbog promijenjenih osobina sluzi u spolnom traktu začeće otežano.¹⁷

Terapijske mogućnosti CF

Iako se eksperimentira s genskom terapijom, zasad nema djelotvornog etiološkog liječenja cistične fibroze. Simptomatsko i potporno liječenje obuhvaća nadomještanje pankreasnih enzima, visokokalorijsku dijetu uz nadoknadu vitamina, posebno onih topivih u mastima.¹⁸ Respiratorne komplikacije zahtijevaju sistemsku primjenu inhalacije antimikrobnih lijekova i sekretolitika, korištenje bronhodilatatora, protuupalnih lijekova poput kortikosteroida, nesteroidnih antiflogistika i makrolida, te primjenu različitih metoda respiratorne fizikalne drenaže.¹⁴ Primjena cjepiva danas se sve više prepoznaje kao koristan postupak sa ciljem sprječavanja komplikacija kako sa strane dišnog puta tako i bolesti jetre.¹⁹ U uznapredovanoj bolesti dolazi u obzir transplantacija pluća i rjeđe jetre.^{3,4}

Tijekom života bolesnika s CF često dolazi do pojave komplikacija same bolesti. Tako pojava dijabetesa, alergijske bronhopulmonalne aspergiloze, polipoze nosa i sinusa te artropatije zahtijevaju dodatno liječenje.³ S obzirom na kroničnost i skraćeni životni vijek, nezaobilazna je psihološka i socijalna potpora bolesnika kao i njihovih obitelji.³

Dijagnostički postupak pri sumnji na CF

Unatoč mnogim novim mogućnostima, dijagnostika CF u pojedinim slučajevima nije jednostavna. O tome svjedoči više sastanaka i konferencija čija je tema utvrđivanje kriterija za dijagnostiku CF. U interpretaciji kliničke slike i nalaza, odnosno procesu postavljanja dijagnoze, treba se voditi preporukama utvrđenim konsenzusom o dijagnozi cistične fibroze.²⁰

Prema postojećim preporukama dijagnoza cistične fibroze temelji se na udruženosti anamneze i kliničke slike s jednim ili više karakterističnih (specifičnih) laboratorijskih nalaza. Bolesnik mora imati barem jednu karakterističnu fenotipsku osobinu, ili mora biti pozitivan rezultat novorođenačkog probira, ili mora postojati bolesnik s CF u užoj obitelji. Uz to je za dijagnozu cistične fibroze potreban barem jedan laboratorijski pokazatelj poremećene funkcije CFTR, kao što je povišena vrijednost klorida u znoju ili identifikacija CFTR mutacija ili *in vivo* dokaz abnormalnog transporta iona kroz

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za cističnu fibrozu²¹
Table 1. Diagnostic criteria for cystic fibrosis²¹

a	b
Jedna ili više karakterističnih fenotipskih odlika One or more characteristic phenotypic features	Povećana koncentracija Cl u znoju (barem dva nalaza u razmaku od par dana) Elevated Cl concentration in the sweat (at least two findings with distance of two days)
ili/or	ili/or
Pozitivna obiteljska anamneza (brat ili sestra s CF) Positive family history (brother or sister with CF)	Identifikacija dvije mutacije CFTR gena Identification of two mutations of CFTR gen
ili/or	ili/or
* Pozitivan novorođenački probir Positive neonatal screening	* Abnormalan transport iona u nosnoj sluznici Abnormal ion transport in nasal mucosa

Dijagnoza se temelji na postojanju barem jednog kriterija iz stupca a i barem jednog kriterija iz stupca b, odnosno laboratorijskog dokaza o poremećenoj funkciji CFTR. – For the diagnosis at least one criteria in column a and one criteria in column b resp. laboratory evidence of deficient CFTR function are needed.

* ne radi se u Hrvatskoj – is not in use in Croatia

stanice nosnog epitela (tablica 1.). Valja istaći da otkrivanje genske mutacije nije nužno za dijagnozu, odnosno da neprepoznata mutacija ne pobija dijagnozu ako su zadovoljeni drugi navedeni kriteriji.

Nedavno su i u Hrvatskoj objavljene smjernice za dijagnozu i zbrinjavanje djece s CF. Prema iznijetim dijagnostičkim preporukama 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.²¹

Novorođenački probir cistične fibroze

Iako je CF bolest s kojom se čovjek rađa, manje od 20% bolesnika ima kliničke manifestacije u novorođenačkom i ranom dojenačkom razdoblju.¹² Međutim, promjene u dišnom putu nastaju rano u djetinjstvu, ranije nego se klinički mogu prepoznati. Stoga bi rano prepoznavanje bolesti pružilo mogućnost ranog početka liječenja te ublažavanja posljedica same bolesti, kako u dišnom putu tako i na drugim organskim sustavima.^{3,13,22,23}

Značenje primjene novorođenačkog probira na CF, sa ciljem ranog prepoznavanja bolesti, razmatra se više od 20 godina.^{24,25} Ima mišljenja da uvođenje novorođenačkog probira ne pruža značajniju prednost u odnosu na konvencionalnu dijagnostiku CF.²⁶⁻²⁸ Nasuprot tome, na temelju opravdanih medicinskih razloga sve je više pobornika za uvođenje novorođenačkog probira za CF.²⁹⁻³³ Danas se sveobuhvatni novorođenački probir na CF već provodi u nekim zemljama (Australija, Novi Zeland, Austrija, Sjeverna Irska), u nekim zemljama postoje regionalni programi novorođenačkog probira (Italija, Španjolska, Belgija, Poljska, Britanija i SAD), a Francuska, zbog stečenog iskustva u regionalnim programima, planira prijeći na sveobuhvatni program novorođenačkog probira za CF.^{34,35}

Prije više od dvadeset godina u SAD-u su započela praćenja i istraživanja unutar regionalnih programa novorođenačkog probira u odnosu na konvencionalnu dijagnostiku CF. Zahvaljujući tim iskustvima kao i kasnijim sličnim praćenjima i analizama, danas je jasnija spoznaja o korisnosti, riziku i optimalnim tehnikama za provođenje novorođenačkog probira, te značaja postavljanja rane dijagnoze i time utjecaja na samu bolest.

Namjera je autora da u radu iznesu današnje spoznaje o prednostima i rizicima rane dijagnostike CF novorođenačkog probira za CF, te da se na taj način podigne senzitivnost naše sredine na bolest koja se u našoj sredini relativno rijetko prepoznaje.

Prednosti novorođenačkog probira

Novorođenački probir omogućuje bolju skrb bolesnika s CF iz nekoliko osnovnih aspekata. To su: a) poboljšanje uhranjenosti i bolji kognitivni razvoj; b) mogućnost ranog prepoznavanja i liječenja plućnih promjena; c) genetsko savjetovanje i psihološko-emocionalna podrška obitelji; d) mogućnost izbjegavanja težih komplikacija kao posljedice neprepoznate bolesti, koje uključuju proteinsko kalorijsku pothranjenost i teži manjak vitamina.

Poboljšanje uhranjenosti i bolji kognitivni razvoj

Više je istraživača pazilo na povezanost rane dijagnoze CF i primjerenog zadovoljenja prehrambenih potreba. Prednosti dolaze pogotovo do izražaja usporedbom djece u koje je dijagnoza postavljena rano, pomoću novorođenačkog probira, u odnosu na djecu u koje je dijagnoza postavljena konvencionalnim načinom. Djeca u koje je CF otkrivena pomoću novorođenačkog probira pokazuju općenito bolji rast. Više vrijednosti visine za dob nađene su do 13. godine života, dok se prednost u težini za dob gubi iza dobi od četiri godine. Neuhranjenost bolesnika (<10 percentile za težinu i visinu) značajnije je izražena u skupini djece u koje je dijagnoza postavljena konvencionalnim načinom.³⁶

U Francuskoj su tijekom 10 godina praćena djeca s CF kojima je dijagnoza postavljena novorođenačkim probirom. Rezultati tog praćenja potvrđuju bolju tjelesnu težinu za dob u dobi od 1, 5 i 8 godina. Također je nađeno znakovito manje hospitalizacija u odnosu na bolesnike kojima je dijagnoza postavljena konvencionalnim putem.³⁷ U skupini djece kojoj je CF utvrđena novorođenačkim probirom nisu utvrđene promjene kognitivnih funkcija, za razliku od djece iz kontrolne skupine s odgođenom dijagnozom CF. Ta su djeca s niskim koncentracijama vitamina E imala slabije kognitivne funkcije. Takva opažanja sugeriraju da mogući prolongirani deficit vitamina u djece s kasnije utvrđenom dijagnozom CF može imati utjecaj na njihov neurorazvoj.^{36,38,39}

Rano prepoznavanje plućnih komplikacija

Prednost rane dijagnoze je i mogućnost ranog prepoznavanja plućnih komplikacija i njihova ranog liječenja.

Rana dijagnoza CF, pogotovo u asimptomatskih bolesnika, povezuje se s trajno boljom plućnom funkcijom.⁴⁰ Analiza podataka iz registra bolesnika za cističnu fibrozu (The Cystic Fibrosis Foundation) pokazuje da je u bolesnika dijagnosticiranih novorođenačkim probirom manji rizik pojave infekcije uzrokovane s *Pseudomonas aeruginosa*, te da imaju bolje vrijednosti plućne funkcije ($FEV1 > 70\%$ očekivanih vrijednosti) u odnosu na bolesnike kojima je CF dijagnosticirana konvencionalnim načinom.⁴¹ Rizik pojave plućnih komplikacija povećava se u bolesnika koji su pri postavljanju dijagnoze imali naglašene simptome dišnog i/ili probavnog sustava, dakle onih bolesnika koji su otkriveni tradicionalno.

Navedene prednosti u statusu dišnog sustava nisu potvrđene u randomiziranom pokusu studijske grupe iz Wisconsin, SAD. Tako se navodi da je manje promjena na prvoj rtg. snimci pluća bolesnika s CF u populaciji dijagnosticiranoj novorođenačkim probirom, ali da je u dobi od 10 godina radiološki nalaz rtg. pluća iste populacije bio lošiji, nego u skupini bolesnika koji nisu bili obuhvaćeni probirom. Navedena zapažanja povezana su s ranijom kolonizacijom *Pseudomonas*om kao posljedicom ranog kontakta s drugim CF bolesnicima. Parametri plućne funkcije nisu se razlikovali u dvije skupine bolesnika.⁴² Ni istraživači iz Francuske nisu našli razlike u plućnoj funkciji i u učestalosti infekcija uzrokovanih *Pseudomonas*om između djece kojoj je bolest utvrđena novorođenačkim probirom i kontrolne populacije CF bolesnika.³⁷

Genetsko savjetovanje i psihološko-emocionalna podrška obitelji

Prepoznavanje heterozigota novorođenačkim probirom može predstavljati određeno opterećenje.⁴³ Zato se ističe potreba da se u takvim programima osigura genetsko savjetovanje obitelji te omogućiti upoznavanje s rizikom koji postoji u budućim trudnoćama.⁴⁴

Rano dijagnosticiranje bolesti i genetsko savjetovanje pokazali su pozitivni psihološki učinak s manje negativnih osjećaja i s povećanim povjerenjem roditelja prema medicinskoj profesiji, te manje izraženim stresom u obitelji nego kod kasnijeg postavljanja dijagnoze.⁴⁵

Komplikacije kao posljedice neprepoznate bolesti

Ublažavanje težih komplikacija koje su povezane s kasnijim postavljanjem dijagnoze također je značajna prednost novorođenačkog probira na CF. Kalorijska malnutricija u bolesnika u kojih je dijagnoza CF postavljena konvencionalno, povezana je s mogućim komplikacijama zbog specifičnih nedostataka pojedinih tvari. Primjeri za to su deficit vitamina topivih u mastima (manjak može uzrokovati hemolitičku anemiju, cerebralno krvarenje, hemiplegiju), manjak cinka i linolenske kiseline (očituje se kao osip poput akrodermatitisa) manjak selena (može nastati kardiomiopatija), a manjak soli može uzrokovati hiponatremiju, metaboličku acidozu i konvulzije.⁴⁶

Prema nekim navodima kasniji, konvencionalni dijagnostički pristup češće prate i respiratorne komplikacije. Tako se navodi češća infekcija uzrokovana *Pseudomonas aeruginosa* u tijeku prve godine nakon postavljanja dijagnoze, u skupini djece koja nisu bila obuhvaćena probirom u odnosu na skupinu u kojoj je bolest prepoznata novorođenačkim probirom (28% prema 12%). Također je zapažena pojava i do osam puta veće učestalosti mukoidnog soja *Pseudomonas aeruginosa* u skupini koja nije bila obuhvaćena probirom.^{37,47} Navedena zapažanja nisu konzistentna u svim studijama, kako je i ranije navedeno (Wisconsin studija), što upozorava na problem unakrsnih infekcija u centrima za CF te ukazuje i na moguće rizike novorođenačkog probira.⁴⁸

Rizici novorođenačkog probira

Jedan je od rizika ranija pojava *Pseudomonas* infekcije u djece kojoj je bolest dijagnosticirana novorođenačkim probirom. Stoga je važno provoditi potrebne mjere kontrole infekcije u centrima za CF. Redovito praćenje bakteriologije dišnog puta te rano otkrivanje i izolacija bolesnika u bolničkoj okolini može doprinijeti eradikaciji infekcije.^{46,49} Drugi problem predstavlja rana i povećana primjena antibiotika koja doprinosi ranijoj pojavi rezistentnih bakterija, što danas postaje sve veći terapijski problem. Postoji također rizik vezan za ranu primjenu drugih lijekova koji se rutinski upotrebljavaju u terapiji CF, ali za koje nema dovoljno iskustva u dojenačkom razdoblju i ranoj dječjoj dobi.

Identifikacija zdravog djeteta kao nositelja gena za CF može potaknuti neke psihosocijalne probleme.⁵⁰ U pojedinim obiteljima nastupa određena zbunjenost, nesigurnost pa i strah. Obitelj nerijetko stigmatizira dijete, a u tome često sudjeluje i okolina, nekad i medicinski djelatnici. Takva iskustva ukazuju na potrebu dobro organiziranog pristupa edukaciji obitelji i važnost genetskog savjetovanja. Upoznavanje s mogućnošću probira prije trudnoće ili poroda ima važnu ulogu u ublažavanju mogućih strahova i nesigurnosti u obitelji.⁵¹

Teškoće psihosocijalnog karaktera pojavljuju se i u rijetkim situacijama kada dijagnoza CF nije posve sigurna, kao npr. u situacijama jedne izolirane CF mutacije i graničnih vrijednosti znojnog testa. Slično je i pri otkrivanju bolesnika s blagim oblicima bolesti, u kojih dugoročna prognoza ili liječenje nisu sasvim jasno određeni. U takvim situacijama bolesnicima i njihovim obiteljima treba omogućiti dugoročno praćenje i kontrole te im pružiti svaku drugu podršku.⁵²

Rizik novorođenačkog probira je moguća pojava smanjene osjetljivosti zdravstvenih djelatnika za mogućnost utvrđivanja dijagnoze CF konvencionalnim načinom. U sustavu u kojem se većina bolesnika regrutira iz programa novorođenačkog probira lako se može dogoditi da se dijagnostički postupak odgađa ili da se na bolest u klinički indiciranim slučajevima ne promisli na vrijeme. Neki bolesnici promaknu novorođenačkom probiru, računa se da je to oko 5%, a bolest treba otkriti i u bole-

snika koji su stariji odnosno nisu bili obuhvaćani probirom. Zato i u sredinama gdje se provodi novorođenački probir ne treba zaboraviti na potrebu trajne edukacije o kliničkim stanjima vezanim za CF.

Provedba novorođenačkog probira

Više od 25 godina, od 1979. god., razvijena je tehnika mjerenja imunoreaktivnog tripsinogena (ITR) iz kapilarne suhe kapi krvi sa ciljem prepoznavanja individualnog rizika za CF, slično kao kod novorođenačkog probira na hipotireozu ili fenilketonuriju.

Većina postojećih programa novorođenačkog probira upotrebljava kombinaciju početnog probira na povišene vrijednosti ITR-a, a u slučaju pozitivnog ITR nalaza slijedi DNK analiza na najčešće mutacije CF.⁵³ U izboru CF mutacija, kojih danas ima više stotina, treba voditi računa o etničkim osobitostima populacije koja se ispituje. Takvim kombiniranim testiranjem zastupljenost lažno negativnih nalaza je ispod 5%, a specifičnost testiranja je visoka.⁵⁴ Neki programi probira uključuju ponavljanje odnosno dvostruko određivanje IRT kao i daljnje DNK testiranje sa ciljem povećanja senzitivnosti testa. Takav pristup obično se provodi u sredinama gdje je manja pojavnost najčešćih CF mutacija.⁵⁵

Danas je na raspolaganju nekoliko mogućih tehnika za određivanje IRT i za određivanje DNK. Sve te tehnike imaju sličnu cijenu, a novorođenački probir se pokazao kao potencijalno isplativa alternativa konvencionalnoj dijagnostici CF.⁵⁶

Da bi smisao i svrha novorođenačkog probira zaživjela i urodila uspjehom važno je osigurati usku povezanost laboratorija, opstetričara, neonatologa, liječnika primarne zaštite i liječnika koji se posebice bave problematikom CF.⁵⁷

Zaključak

U Hrvatskoj je učestalost bolesnika sa CF daleko ispod očekivane u odnosu na zemlje koje nas okružuju.⁵⁸ Iako se čini da postoji povećana osjetljivost za provedbu konvencionalne dijagnostike, kao i za pedijatrijski nadzor takve djece, možda bi trebalo razmotriti uvođenje regionalnog novorođenačkog probira za CF. Na potrebu takve dijagnostike, prije više od 20 godina, u našoj sredini je ukazivala prof. Ljiljana Zergollern-Čupak (usmeno priopćenje). Uvođenjem novorođenačkog probira na CF u Hrvatskoj omogućila bi se stvarna procjena učestalosti ove bolesti, što je važno zbog planiranja strategije zbrinjavanja bolesnika sa CF na nacionalnoj, državnoj razini.

Iznesene prednosti probira u smislu bolje uhranjenosti i kognitivnih funkcija predstavljaju dugotrajni povoljni učinak na kvalitetu života bolesnika sa CF, te kao takve predstavljaju značajnu korist za bolesnike i njihovu obitelj ali i za društvo u cjelini.

Utjecaj novorođenačkog probira na plućnu funkciju obilježen je kontroverznim zapažanjima. Ipak, treba is-

taknuti da je rana dijagnoza, s mogućnošću ranog praćenja i liječenja bolesti poželjna, bez obzira na kontrolverze odnosa probira i plućne funkcije.

Mogućnost izbjegavanja komplikacija koje su češće kod kasnog postavljanja dijagnoze ide u prilog uvođenja probira kao i mogućnost pružanja adekvatnog genetskog savjeta, a time i ublažavanja stresa koji je naglašen u obiteljima s kasno postavljenom dijagnozom CF.

Treba biti spreman nositi se i s manjkavostima novorođenačkog probira. Izazov je otkrivanje heterozigota ili osoba s blagim oblicima bolesti. Problemi s tim u vezi mogu se ublažiti boljom edukacijom i suradnjom s obitelji te daljnjim praćenjem takvih bolesnika od nadležnih liječnika.

Današnje tehnike testova pružaju sve bolju osjetljivost i specifičnost. Za svaku je sredinu važno za testiranje odabrati adekvatne mutacije, tj. one koje najviše odgovaraju populaciji koja se probire. Za dodatno poboljšanje novorođenačkog probira važno je dodatno praćenje osoba s lažno pozitivnim i lažno negativnim nalazima i eventualna modifikacija postupaka sukladno rezultatima.

Danas je sve više zemalja u kojima se provodi bilo sveobuhvatni ili suženi, regionalni program novorođenačkog probira. Ta činjenica svjedoči o prepoznavanju važnosti takvih programa, a i o povećanom interesu za razvoj samih tehnika i metoda probira na CF, te za razumijevanje mogućnosti koje oni pružaju u smislu spoznaja vezanih za prednosti i rizike implementacije novorođenačkog probira u nekoj sredini.

Na kraju treba istaći da CF zadovoljava kriterije Svjetske zdravstvene organizacije za bolest koju je opravdano tražiti metodom probira.⁵⁹ Dodatno, ona ispunjava i kriterije kojima se procjenjuje korisnost primjene novorođenačkog probira za društvenu zajednicu s javnozdravstvenog gledišta, a isto tako i sa stajališta ekonomske isplativosti.^{56,60,61}

Literatura

1. Robinson P. Cystic fibrosis, *Thorax* 2001;56:237-41.
2. Anderson DH. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938;56:344-99.
3. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
4. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
5. Bear CE, Li CH, Kartner N. Purification and functional reconstruction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992;68:809-18.
6. Welsh MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am* 1995;273:52-9.
7. Boucher RC. New concept of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004;23:146-84.
8. Tsui LC. The spectrum of cystic fibrosis mutations. *Trends Genet* 1992;8:392-8.

9. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chlorid channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251-4.
10. Richter D, Sertić J, Begović D, Čulić V, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Stavljenić-Rukavina A. CFTR mutations in Croatian cystic fibrosis. In: Book of Abstracts. 22-nd European Cystic Fibrosis Conference. Berlin, 1998;PS2-7:82.
11. Tanacković G, Barišić I, Gjergja-Matejčić R, Hečimović S, Pavelić J. The incidence of cystic fibrosis (CF) mutations among patients from Croatia. *Clin Genet* 2000;58:333-5.
12. Evans AKC, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;18:784-9.
13. Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Investig* 1999;103:309-12.
14. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Respiratorni problemi u djece s cističnom fibrozom. *Pediatr Croat* 2001;45(Suppl. 1.):79-81.
15. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Vraneš J, Votava-Raić A, Kelečić J, Gagro A. Imunološki aspekt plućne bolesti u cističnoj fibrozi. *Pediatr Croat* 2005;49(Suppl. 1.):139-44.
16. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do, Votava-Raić A. Cistična fibroza – stari i novi gastroenterološki izazovi. *Acta Med Croat* 2001;55(Suppl.4.):70-1.
17. Phillipson G. Cystic fibrosis and reproduction. *Reprod Fertil Dev* 1998;10:113-9.
18. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do, Votava-Raić A. Terapija gastroenteroloških smetnji u djece s cističnom fibrozom. *Pediatr Croat* 2001;45(Suppl. 1.):89-97.
19. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Votava-Raić A, Kelečić J, Voskresensky-Baričić T, Vraneš J, Sertić J. Procijepljenost djece s cističnom fibrozom. *Pediatr Croat* 2004;48:147-53.
20. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
21. Tješić-Drinković Du, Percl M, Tješić-Drinković Do, et al. Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Pediatr Croat* 2004;48:141-5.
22. Larson JE, Cohen JC. Developmental paradigm for early features of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:371-7.
23. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Early airway infection, inflammation and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2002;87:306-11.
24. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1:472-4.
25. Crossley JR, Elliott RB, Edgar BW. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chem Acta* 1981;113:111-21.
26. Wald NJ, Morris JK. Neonatal screening for cystic fibrosis. *BMJ* 1998;316:404-5.
27. Bonham JR, Downing M, Dalton A. Screening for cystic fibrosis: the practice and the debate. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl. 1.):S42-5.
28. Baroukh MA, Castellani C, Ocampo MB. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002;156:397-401.
29. Dankert-Roelse JE, Meerman GJ. Screening for cystic fibrosis – time to change our position? *N Engl J Med* 1997;337:997-9.
30. Dodge JA. Neonatal screening for cystic fibrosis: Cystic fibrosis should be added to diseases sought in all newborn babies. *BMJ* 1998;317:411.
31. Lane B, Harris R, Harris H. Early diagnosis allows option of prenatal diagnosis in subsequent pregnancies. *BMJ* 1998;317:411.
32. Pollitt R. Early diagnosis is important to parents even if it makes little difference to outcome. *BMJ* 1998;317:411.
33. Farrell M. Cystic fibrosis newborn screening. *Pediatrics* 2004;113:1811-2.
34. Navarro J, Grosskopf C, Vidailhet M. National program for neonatal screening for cystic fibrosis: implementation and preliminary results. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(Suppl. 1.):S56-S60.
35. Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML. Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:729-44.
36. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
37. Siret D, Bretaudeau G, Branger B. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screening neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in French region. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:342-9.
38. Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deteriorious effects of early malnutrition. *Pediatrics* 2004;113:1549-58.
39. Tješić DD, Drinković TD. How much vitamin E is enough? *J Cyst Fibros* 2002;1(Suppl.):S146.
40. Wang SS, O'Leary LA, Fitz Simmons SC. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002;141:804-10.
41. Lai HJ, Cheng Y. Association between initial disease presentation, lung disease outcome and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004;159:537-46.
42. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1100-8.
43. Super M. Cystic fibrosis newborn screening and detection of carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F448-9.
44. Dillard JP, Carson CL, Bernard CJ. An analysis of communications following newborn screening for cystic fibrosis. *Health Commun* 2004;16:197-205.
45. Merelle ME, Huisman J, Alderen-van der Vecht A. Early versus late diagnosis: Psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;111:346-50.
46. Centre for Disease Control and Prevention: Newborn screening for cystic fibrosis. CDC Conference Proceedings. www.cdc.gov/ncdbbb/cf/meeting. 2004.
47. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cys-

tic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:257-62.

48. Farrell PM, Shen G, Splaingard M. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997; www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/5/e2

49. Saiman L, Siegl J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:57-71.

50. Persons EP, Clarke AJ, Bradly DM. Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F467-71.

51. Larsson A, Therrell BL. Newborn screening: the role of the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:697-710.

52. Curnow L, Savarirayan R, Massie J. Genetic counseling after carrier detection by newborn screening when one parent carries Delta F508 and the other R117H. *Arch Dis Child* 2003;88:886-8.

53. Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol* 2002;117(Suppl.): S109-15.

54. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening methods for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:272-7.

55. Southern KW, Littlewood JM. Newborn screening programmes for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4: 299-305.

56. Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A. Analysis of the costs of diagnosis cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr* 2003;142:617-23.

57. Corneau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into state-wide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004; 125:35-41.

58. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Sertić J, Tanacković G, Knežević J, Pavelić J. Racionalna dijagnostika cistične fibroze. U: Barić I, Stavljenić Rukavina A, (ur.). Racionalna dijagnostika nasljednih i prirodnih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada 2005:111-7.

59. Willson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.

60. Cadman D, Chambers L, Feldman W, Sackett D. Assessing the effectiveness of community screening programs. *JAMA* 1984; 251:1580-5.

61. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ. Assessment of the benefits, risks and costs of cystic fibrosis screening in Wisconsin, USA. In: Travert G, Wursteisen B, (eds.). *Neonatal Screening for Cystic Fibrosis*. Caen, France: Presses Universitaires de Caen; 1999:239-53.

Članak primljen: 22. 12. 2005.; prihvaćen: 13. 02. 2006.

Adresa autora: Prim dr. sc. Dorian Tješić-Drinković, specijalist pedijatar, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Šalata 4, 10 000 Zagreb, (e-mail: dorian.td@post.t-com.hr)

**VIJESTI
NEWS**

XVIII FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS Kuala Lumpur, Malaysia, 5-10 November 2006

Keynote sessions: Embryonic stem cells – science, application and ethics • Can cervical cancer be prevented
• An overview on maternal mortality

Plenary sessions: HIV/AIDS Pandemic • Urinary incontinence • Decline in human fertility: facts or phantasies • Reproduction in the postgenomic era • Diet and gynecological cancer • What is the role of lymphadenectomy in gynecological cancer • Preterm labour – current understanding of an old problem • Prevention of cerebral palsy – where we are?

Debate: Laparoscopy is an out-dated investigation for fertility • Hormone therapy does more harm than good in menopausal women • Caesarean delivery for all breech presentations – is this universally applicable?

Lectures on: Womens health issues including general gynaecology • Reproductive medicine • Gynaecology oncology • Maternal-fetal medicine

Informations: *Abstract submission:* Should be submitted by internet, E-mail or post. Deadline for receipt 8th March 2006. *Registration fees:* Participants before 15th June 625\$, after 15th June 750\$, on-site registration 850 USA \$, accompanying persons 150 USA \$. *More information:* Congress Secretariat, AOS Conventions & Events SDN BHD, Tel. +60 3 4252 9100, Fax +60 3 4257 1133, E-mail: consec@figo2006kl.com; www.figo2006kl.com