

Osobitosti cistične fibroze odrasle dobi

Dorian Tješić-Drinković, Duška Tješić-Drinković*

Životni vijek bolesnika sa cističnom fibrozom stalno se produžuje zahvaljujući medicinskim spoznajama i njihovoj implementaciji u praksi, što utječe na porast broja odraslih bolesnika. Dužinom životnog vijeka mijenjaju se epidemiološki pokazatelji bolesti te se uočava sve više njenih komplikacija na drugim organskim sustavima. Stoga strategija za daljnje poboljšanje kakvoće života i životnog vijeka bolesnika sa cističnom fibrozom mora uključiti i preventivno djelovanje, kako bi se izbjegle, umanjile ili odgodile komplikacije u kasnijoj dobi.

Ključne riječi: cistična fibroza; odrasli

UVOD

Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivno nasljedna multisistemska bolest koja prvenstveno zahvaća respiratorni, probavni i reproduktivni sustav (1). Bolest je uzrokovana mutacijom gena za transmembranski regulator provodljivosti (CFTR, od engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), kolokvijalno nazvan CF gen. CF je prvi put opisan 1938. god., a bolesnici su umirali od malapsorpcije i proljeva, dok je očekivana dob preživljavanja bila tek oko šest mjeseci (2). Tijekom posljednjih desetljeća postignut je veliki napredak u produljenju bolesnikova životnog vijeka, zahvaljujući uvođenju cijelog niza intervencija u tijeku same bolesti (3). Od intervencija treba spomenuti unapređenje dijagnostike putem novorođenačkog probira (4), nutritivne potpore (5), napretka u liječenju respiracijskih smetnji od upale, infekcije i poremećaja klirensa (6, 7, 8) te, u završnoj fazi bolesti, sve dostupnije transplantacije pluća (9). Posljednjih godina dolaze do izražaja novi pristupi liječenju djelovanjem na intracelularnu razinu radi pokretanja, korigiranja ili potenciranja CFTR učinka (10, 11). U implementaciji novih spoznaja i terapijskih mogućnosti značajnu ulogu je imalo osnivanje specijaliziranih centara za CF (12).

Pomak životnog vijeka u odraslu dob suočava bolesnike s novim terapijskim potrebama, a liječnike s novim prezentacijama i komplikacijama bolesti. Cilj ovog prikaza je iznijeti epidemiološke i kliničke specifičnosti CF-a koje susrećemo sve češće u odrasloj dobi, a koje se prije nisu susretale ili su bile rijetke i nepoznate.

Epidemiologija CF-a

Unatoč dijagnostičkim kriterijima (13), dijagnoza CF-a nije uvijek laka, pogotovo u odrasloj dobi kad se bolest može prezentirati varijabilnim fenotipom (14, 15). Tipična manifestacija bolesti obilježena je insuficijencijom gušterače, malnutricijom i kroničnim plućnim promjenama. Bolest se uglavnom prepoznaje rano tijekom života, a dijagnostika je uglavnom jednostavna. Nasuprot tome atipični oblici bolesti obično su praćeni održanom funkcijom gušterače, blagog su kliničkog tijeka, obično se prepoznaju kasnije u adolescenciji ili odrasloj dobi, a dijagnoza može biti otežana nejasnim ili dvosmislenim dijagnostičkim nalazima (16, 17).

Posebna skupina bolesnika je ona koja se ne uklapa u dijagnostičke kriterije za CF. Tu susrećemo normalne ili intermedijalne vrijednosti klorida u znoju, jednu CFTR mutaciju te često manifestaciju bolesti samo na jednom organskom sustavu. Takve manifestacije označujemo kao bolesti s poremećajem CFTR funkcije (engl. CFTR related disease). Ishod bolesnika s takvom manifestacijom u odnosu na tipičnu bolest značajno je bolji te ih je važno i klinički razlikovati (16, 17).

* KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dorian Tješić Drinković, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dorian.td@gmail.com

Primljeno/Received: 11. 2. 2015., Prihvaćeno/Accepted: 27. 2. 2015.

Produženje životnog vijeka bolesnika sa CF-om potvrđuje se opažanjima u raznim studijama te u registrima zemalja Amerike i Europe. Razlike u preživljavanju bolesnika koje su prije postojale između pojedinih zemalja slične zdravstvene skrbi danas se gube. Razlike ostaju između razvijenih zemalja u odnosu na sredine sa smanjenom zdravstvenom potrošnjom (18).

Posljednjih desetljeća djeca rođena sa CF-om većinom doživljuju odraslu dob i sve češće smo svjedoci činjenice da u nekim sredinama ima više bolesnika u odrasloj nego u dječjoj dobi. Djeca sa CF-om koja su danas rođena mogu očekivati medijan preživljavanja od 50 godina (19).

Podatci iz američkog registra bolesnika sa CF-om pokazuju da je od 1982. do 2007. godine broj odraslih bolesnika u porastu, od 27% na 56% (20). Slična opažanja su i u registrima bolesnika od Australije do Kanade (3, 21, 22, 23). Ilustrativni su podatci iz kanadskog registra bolesnika iz kojih je vidljivo da je od 2002. god. medijan preživljavanja od 37,3 povećan na 47,7 god. (22). Porast broja odraslih bolesnika zapažen je i u Hrvatskoj gdje oni čine oko jedne petine svih bolesnika s trendom daljnjeg porasta (24).

Unatoč terapijskim mogućnostima, a prema dostupnim izvještajima iz registara, medijan životne dobi smrtnog ishoda kreće se između 27. i 32. godine, s plućnom bolešću kao glavnim uzrokom smrti (21).

Transplantacija pluća je zadnja terapijska mogućnost u završnoj fazi plućne bolesti. Treba naglasiti da transplantacija pluća u CF-u nije izlječenje, nego tek prijelaz u jedno novo medicinsko stanje u kojem su svi drugi organski sustavi jednako i dalje zahvaćeni. Unatoč povećanju broja transplantacija ukupno trajanje životnog vijeka bolesnika sa CF-om nije značajnije promijenjeno, što upućuje na to da je skrb u pretransplantacijskom razdoblju od presudnog utjecaja na dužinu i kakvoću bolesnikova života.

Epidemiološke i kliničke karakteristike odrasle dobi

Ekspresija CF-a tijekom odrastanja se mijenja. Promjene su znakovitije ako se parametri bolesti uspoređuju između različitih dobnih skupina tijekom života. Dva najčešća parametra u procjeni stanja bolesti su plućna funkcija i uhranjenost. Plućna funkcija pokazuje stalan pad do sredine dvadesetih godina kad se donekle stabilizira, a slično vrijedi i za uhranjenost koja se u odrasloj dobi ustali, pa i uz blagi porast vrijednosti BMI-a (23). Pravo objašnjenje za ta opažanja nisu sasvim jasna i obično se tumače tzv. „učinkom preživljavanja“.

Općenito se smatra da struktura bolesnika s duljim preživljavanjem čine bolesnici s blažom kliničkom slikom, s postavljenom dijagnozom u kasnijoj dobi te oni podvrgnuti

transplantaciji pluća. Otkad je genetičko testiranje postalo dostupnije, dijagnoza CF-a u odrasloj dobi je porasla u ukupnoj populaciji bolesnika od 3% u 1982. na 9,9% u 2002. god. (25, 26).

Navedenu uobičajenu pretpostavku o strukturi bolesnika s dužim životnim vijekom (25, 26) učinila je donekle upitnom studija bolesnika koji nisu bili podvrgnuti transplantaciji pluća, a bili su stariji od 40 godina (27). Rezultati te studije su pokazali da je kod 28% bolesnika CF dijagnosticiran u prvoj godini života, a kod dvije trećine prije 16. godine. Među bolesnicima je bilo 30% homozigota za F508del mutaciju te 25% složenih heterozigota za F508del i jednu drugu mutaciju. Insuficijencija gušterače bila je prisutna kod 82%, a kronična kolonizacija *Ps. aerug.* u 76% bolesnika, pa je tako udio bolesnika s klasičnom prezentacijom bolesti činio značajan postotak onih iznad 40 god. (27). Ta opažanja upućuju na to da i neki drugi čimbenici utječu na dužinu preživljavanja te da oni nužno ne moraju ovisiti o CFTR funkciji.

Podatci iz pet velikih CF centara (28) koji se odnose na bolesnike iznad 40 godina pokazuju da ti bolesnici imaju značajna obilježja kronične plućne bolesti, pa tako vrijednosti medijana forsiranog izdisajnog protoka u prvoj sekundi iznose oko 50% prediktivnih vrijednosti uz pad vrijednosti za -0,4% na godinu do 55. godine života. Kod tih bolesnika je i kronična infekcija dišnog puta česta, a u kolonizaciji prevladavaju *Ps. aerug.* (47-78%), zatim *Staph. aureus* (21-61%), *H. influenzae*. (0-22%), *Burkholderia cepscia. comp.* (1,7-23%) i *Stenotrophomonas malt.* (1,1-22%). Od drugih parametara praćenih u toj dobnj skupini prisutnost ABPA zabilježena je u 9-10%, hemoptoa u 11-14%, a pojava pneumotoraksa u 7-11% bolesnika. Medijan životne dobi bolesnika nakon 40. godine života bio je 53 godine uz daljnji pad preživljavanja do 60 godina sa stopom smrtnosti od 3,4% na godinu (28).

Uvidom u sve veći broj bolesnika odrasle dobi bilo je moguće procijeniti i tradicionalno smatrane prediktore preživljavanja. Tako je lošiji socioekonomski status ostao i dalje u većini studija značajan rizični faktor za bržu progresiju bolesti kao i češće plućne egzacerbacije (29). Analiza ishoda bolesti u Europi, između bolesnika iz Europske Unije i zemalja izvan nje (18) pokazala je da postoje značajne razlike u zastupljenosti bolesnika u dobi između 18-40 godina (42% vs 26%) i u skupni bolesnika iznad 40 godina (5% vs 2%). Dodatnom analizom tih podataka, koja se odnosila na zastupljenost bolesnika koji su bili samo homozigoti za mutaciju F508del, nije se našlo razlike u zastupljenosti životne dobi, čime je isključen mogući utjecaj većeg broja blagih mutacija dijagnosticiranih u zemljama Europske Unije. Objašnjenje navedenih razlika pripisuje se prvenstveno u manjoj zdravstvenoj potrošnji zemalja izvan Europske Unije (18).

Analize preživljavanja po spolu uglavnom pokazuju da ženski spol ima lošiji ishod u odnosu na muški (30, 31).

Izvanplućne komplikacije

Što bolesnici sa CF-om žive duže uz plućne komplikacije, sve više dolaze do izražaja i komplikacije na drugim organskim sustavima. Iako ne postoje strogo specifične komplikacije za stariju dob, pojava komplikacija značajno se može razlikovati ovisno o dobi. Mnoge manifestacije CF-a prisutne su u različitim starosnim skupinama, dok su neke karakteristične za bolesnike s dužim preživljavanjem.

Posebnu skupinu čine bolesnici s transplantacijom pluća za koje su vezane specifične komplikacije nakon transplantacije (32), ali i komplikacije drugih organa zahvaćenih CF-om.

Pankreatitis

Pankreatitis se javlja uglavnom u odrasloj dobi i kod bolesnika s očuvanom funkcijom gušterače. Kod većine bolesnika bolest gušterače se javlja rano kao posljedica promijenjenog sekreta u izvodnim kanalčićima gušterače zbog poremećaja CFTR funkcije. Kod blagih mutacija s održanom funkcijom gušterače mogu se javljati povremene opstrukcije izvodnih kanalića uz upalu u sačuvanim dijelovima gušterače.

U ukupnoj populaciji bolesnika pankreatitis nije čest (1,2-4%), dok je u bolesnika s očuvanom funkcijom gušterače značajno češći (10-14%). Zahvaćeni bolesnici su obično starije dobi s blagim mutacijama i lakšim oblikom bolesti s blažim respiratornim simptomima (33).

Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom

Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom, (CFRD, prema engl. CF-related diabetes) klinički je entitet s karakteristikama tipa I. i tipa II. dijabetesa melitusa. Nedostatak inzulina posljedica je fibroznih promjena i masne infiltracije gušterače. Raspon poremećaja CFRD-a je od poremećenog metabolizma ugljikohidrata do CFRD-a s hiperglikemijom ili bez nje natašte. Na ekspresiju CFRD-a mogu utjecati upalna i infektivna zbivanja te poremećaji apsorpcije i motiliteta gastrointestinalnog trakta (34).

Prevalencija CFRD-a raste s dobi koja je značajan rizični čimbenik. Smatra se da je prevalencija CFRD-a u dobi od 6-10 godina 2-3%, a u dobi iznad 40 godina iznosi 27-52% i javlja se učestalije (20, 22, 23).

Osim dobi i drugi čimbenici utječu na učestalost pojave CFRD-a kao što su lošija plućna funkcija, pankreasna insuficijencija, jetrena bolest, teže mutacije CFTR-a, ženski spol te kortikosteroidna terapija (20, 22).

Pogoršanje plućne funkcije i loša uhranjenost bolesnika često prethode pojavi CFRD-a. Važnost prepoznavanja CFRD-a je i u tome što se pravodobnim liječenjem može utjecati na poboljšanje plućne funkcije i uhranjenost (35). Osim praćenja simptoma koji bi upućivali na razvoj dijabetesa, prema postojećim preporukama jedan put na godinu treba ispitati i toleranciju glukoze, posebno od adolescentne dobi i više (35).

Dugotrajna bolest uz lošu kontrolu CFRD-a popraćena je pojavom mikrovaskularnih komplikacija od dijabetičke retinopatije, neuropatije te mikroalbuminurije kao posljedice nefropatije (34). Navedene komplikacije posebno su prisutne u starijoj populaciji bolesnika zbog duljeg trajanja bolesti. Vjeruje se da kontrola glikemije kod CFRD-a, osim što utječe na poboljšanje plućne funkcije, može utjecati i na neke od komplikacija bolesti (35).

Poremećaj metabolizma kostiju u CF-u

Meta-analiza studija koje su se bavile ispitivanjem bolesti kostiju kod CF-a pokazuju da je prevalencija osteoporoze u odrasloj dobi bolesnika oko 23,5%, a osteopenije oko 38% (36).

Razlog za nastanak koštanih promjena je višestruk. Gastrointestinalni poremećaji od malnutricije, poremećene apsorpcije vitamina i kalcija, ali i pojačanog izlučivanja kalcija iz probavnog trakta osnovni su patomehanizmi. Dodatnom sniženju kalcija pridonose kronična infekcija i upalne promjene uz povećanu aktivnost citokima i hormonalni poremećaj kao što su niže vrijednosti faktora rasta sličnog inzulinu (engl. insulin-like growth factor) i pojava zakašnjelog puberteta (hipogonadizma). Češće propisivanje? dodatno uzrokuje gubitak koštane mase (37).

Posljedice koštanih promjena su učestalije frakture kao i pogoršanje plućne funkcije zbog ograničenja u provođenju fizikalne terapije. Uznapredovale promjene na kralježnici, kifoza, dodatno pridonose restriktivnim promjenama na plućima (37).

Manifestacije CF-a na zglobovima

Iako se manifestacije na zglobovima mogu javiti u bilo kojoj dobi, ipak su češće u odraslih. Razlikujemo dva oblika promjena: epizodni artritis ili CF artritis i hipertrofičnu pulmonarnu osteoartropatiju.

Epizodni artritis se obično javlja početkom adolescencije i nije vezan za težinu plućne bolesti. Početak je većinom nagao, zahvaćeni su veći zglobovi, a simptomi prolaze unutar 1-2 tjedna. Razdoblja između pojedinih napadaja su posve uredna. Etiologija smetnji nije jasna, a povezuje se sa stvaranjem imunokompleksa kao posljedice upalnih produkata

i dijelova bakterija. Radiološki nalaz je uredan, u terapiji su dostatni nesteroidni antiupalni lijekovi, a rjeđe steroidi (38).

Hipertrofična pulmonarna osteoartropatija češća je u odrasloj dobi. Karakterizira je pojava batičastih prsta, kronične inflamacije zglobova te vanjskih dijelova dugih kostiju. Počinje obično postupno, simetrično, uz zakočenost, bolnosti i otok distalnih dijelova dugih kostiju, skočnih zglobova i svoda stopala. Za razliku od epizodnog artritisa, povezana je s uznapredovalom plućnom bolešću i njenim pogoršanjem. Liječenje plućne bolesti utječe na smanjenje simptoma, a primjenjuju se nesteroidni antiupalni lijekovi, rjeđe steroidi, te u tvrdokornim slučajevima bisfosfonati. Nakon transplantacije pluća simptomi nestaju (39).

Urinarna inkontinencija

Urinarna inkontinencija opisuje se kao nekontrolirano curenje urina pri kašljanju, smijehu ili tijekom fizioterapije. Javlja se često uz plućna pogoršanja kad ometa provođenje fizikalne terapije.

Inkontinencija je nedovoljno registrirana, češća je kod žena te se često taji zbog osjećaja neugodnosti. Podatci o prevalenciji kreću se od 30-74% pa i više, a u žena iznad 35 godina prisutna je 80-100%. Radi kontrole inkontinencije i poboljšanja kakvoće života važno je prepoznavanje smetnje te izvođenje vježbi jačanja zdjelice muskulature (40).

Maligne bolesti i CF

Povećani rizik za maligne bolesti prisutan je kod bolesnika sa CF-om. Standardizirani omjer incidencije za maligne bolesti probavnog trakta u bolesnika sa CF-om je 5,1-6,5 puta veći nego u općoj populaciji. Za pojedine maligne bolesti taj omjer je i veći, pa je tako kod karcinoma tankog crijeva 24,8, kolona 7,4, bilijarnog puta 39, jetre 4,1 i gušterače 2,6-31,5, a tijekom života ti se rizici i povećavaju (41).

Učestalije probavne smetnje kod bolesnika mogu zamaskirati i odgoditi prepoznavanje maligne bolesti. Osim što su maligne bolesti češće, one se javljaju i ranije u CF-u. Osim za malignu bolest probavnog trakta povećan je i rizik za malignu bolest općenito (42).

Veća incidencija karcinoma štitnjače, bubrega, limfoma i kože povezuje se s izloženošću zračenju tijekom života bolesnika sa CF-om, pa se zračenje, a pogotovo ponavljanje CT-a pluća, provodi uz veći oprez nego prije (43).

Djeca koja ne napreduju imaju povećan rizik za pojavu gastrointestinalne maligne bolesti, a i sama mutacija CFTR gena može utjecati na pojavu maligniteta probavnog trakta, pa homozigoti za F508del mutaciju imaju povećan rizik u odnosu na složene F508del heterozigote i druge mutacije.

Transplantirani bolesnici zbog imunosupresije imaju također povećan rizik od maligniteta, ponajviše malignih bolesti probavnog trakta i limfoma (41).

Makrovaskularne promjene

Duži vijek bolesnika sa CF-om popraćen je novim komorbiditetima i komplikacijama koje se nisu susretale u ranijoj životnoj dobi. Povoljna konstelacija lipida, krvnog tlaka i skraćeni životni vijek vjerojatno su bili glavni čimbenici zašto je arterijska koronarna bolest rijetka u bolesnika sa CF-om ili se tek povremeno susretala nakon transplantacije pluća.

Ispitivanja odraslih bolesnika sa CF-om su utvrdila da se i kod njih javljaju vaskularne promjene, i to ranije nego što bi se očekivalo za njihovu kronološku dob (44). Promijenjena arterijska elastičnost može se naći rano i bez drugih vidljivih rizika za koronarnu arterijsku bolest. Razlozi takve relativno rane pojavnosti zasad nisu posve jasni, ali se smatra da bolesnikova genetička predispozicija i dob imaju važnu ulogu.

Komplikacije terapije

Uz produženje života za očekivati je da kumulativni utjecaji terapije postanu sve više uzrokom komplikacija. Akutno bubrežno oštećenje, zbog nefrotoksičnosti aminoglikozida, postalo je sve češće kao i subklinička oštećenja bubrega s razvojem kronične bubrežne bolesti. Kako glomerularna funkcija tijekom života opada, starenjem bolesnika može se očekivati porast bubrežnih komplikacija (45). Također porast sekundarne nefropatije prati upotrebu linezolida, kao što otovestibularna toksičnost prati upotrebu aminoglikozida.

Psihološko-socijalna problematika

CF prvenstveno potiče razmatranja o dijagnostici i liječenju, a rjeđe promišljanja o tome što znači živjeti s CF-om. Život s kroničnom bolešću popraćen je medicinskim, ali i psihološkim te sociološkim teškoćama. S njima se prvenstveno suočava bolesnik, zatim njegova obitelj, a u konačnici ti problemi pokazuju i odnos društvene zajednice prema kroničnim bolesnicima.

Odrastanjem, posebno u odrasloj dobi, bolesnici uspostavljaju veći stupanj socijalne integracije i psihološke sigurnosti. Prema podacima iz registara oko 70% odraslih bolesnika je zaposleno ili nastavlja školovanje, dok svega 5-15% bolesnika nije za to sposobno (22, 23). Mnogi bolesnici osnivaju obitelj, pa je njih 32-42% u braku (21, 22). Dostupne medicinske metode oplodnje omogućile su da i muškarci, koji su infertilni zbog obostrane odsutnosti vas deferens, postanu očevi. Sve je više registrirano i trudnoća, unatoč riziku za češćim medicinskim intervencijama i komplikacijama os-

novne bolesti (46). Ipak, u okolnostima gdje jedan roditelj boluje od CF-a treba uvijek voditi računa o činjenici da će dijete iz takvog braka ostati vjerojatno prerano bez jednog od roditelja.

Tijekom životnog vijeka bolesnici svakodnevno odvajaju značajno vrijeme za provođenje terapije, pa se računa da se na terapiju potroši prosječno do 108 min. na dan (47). Utrošeno vrijeme kao i potrebna financijska sredstava za provođenje terapije tijekom života značajno su opterećenje za bolesnika i za cijelu obitelj. Ti se problemi osobito ističu u dobi kad se nastoji nastaviti školovanje, naći zaposlenje ili osnovati obitelj (47).

Sva opterećenja bolesnika s kroničnom bolešću utječu i na njegovu psihološku stabilnost. Depresije i anksioznosti učestalije su kod bolesnika sa CF-om za više od 30% u odnosu na opću populaciju vršnjaka. Starenjem i napredovanjem bolesti psihološki problemi postaju sve veći (48).

ZAKLJUČAK

Životni vijek bolesnika sa CF-om, zahvaljujući napretku medicine, posljednjih je desetljeća značajno produžen. Sve je veći broj bolesnika koji dožive četvrto ili peto desetljeće života, a populacija odraslih bolesnika već je i danas u nekim zemljama nadmašila populaciju djece.

Praćenjem bolesnika odrasle dobi upoznajemo manifestacije i komplikacije bolesti koje prije nismo susretali. Uočavajući i učeći o manifestacijama bolesti koje su prisutne u kasnijoj dobi, možemo u ranoj dobi djelovati na njihovu prevenciju ili odgoditi njihovu pojavu, te na taj način poboljšati kakvoću pa u konačnici i dužinu života bolesnika. Ti bi se podatci ujedno trebali primjenjivati u organizaciji i planiranju medicinske skrbi za takve bolesnike.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori jednako su doprinijeli izradi rada/All authors have equally contributed to a manuscript writing

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992–2001. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra043184>
- Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1463–71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201009-1478CI>
- Cystic Fibrosis Trust UK. CF Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Trust: 2009 London.
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics* 2001;107:1-13. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.1>
- Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:151–61.
- Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009;54:595–605. <http://dx.doi.org/10.4187/aarc0427>
- Anderson P. Emerging therapies in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:177–85. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465810371107>
- Ashlock MA, Beall RJ, Hamblett NM, Konstan MW, Penland CM, Ramsey BW, et al. A pipeline of therapies for cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:611–26. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1238919>
- Adler FR, Aurora P, Barker DH, Barr ML, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:619–33. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.2009008-088TL>
- Barrett PM, Alagely A, Topol EJ. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy- *Hum Mol Genet* *Human Molecular Genetics*, 2012;2:66-71. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/dd5345>
- van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros*. 2014;13:29–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.06.008>
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998;316:1771–5. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7147.1771>
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132:589–95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70344-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70344-0)
- Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7:199–206.
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;117:33. <http://dx.doi.org/10.1159/000029497>
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627–63. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.043539>
- Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64:683–91. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.104752>
- McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek Jr M, Mehta A. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet*. 2010;375:1007–101. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62161-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62161-9)
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J*. 2007;29:522–6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099506>
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation: 2008 Bethesda, USA.

21. Cystic Fibrosis in Australia 11th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Cystic Fibrosis in Australia: 2008 Sydney, Australia.
22. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2007. Canadian Cystic Fibrosis Foundation: 2007 Toronto, Canada.
23. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Trust: 2008 London, UK.
24. T-Drinković D, Tješić-D D, Kelečić J, Votava-Raić A. Data from the Croatian CF Registry. *J Cyst Fibrosis*. 2008;7:5115. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(08\)60438-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(08)60438-5)
25. Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:621-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200403-4040C>
26. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:513-8.
27. Simmonds NJ, Macneill SJ, Cullinan P, Hodson ME. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. *Eur Respir J*. 2010;36:1277-83. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00001710>
28. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*. 2008;7:537-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2008.06.003>
29. Schechter MS, McColley SA, Silva S, Haselkorn T, Konstan MW, Wagener JS. Association of socioeconomic status with the use of chronic therapies and healthcare utilization in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155:634-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.04.059>
30. Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142:631-6. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2003.197>
31. Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest*. 2000;117:1656-60. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.6.1656>
32. Morton J, Glanville AR. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:559-68. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1238914>
33. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005;115:463-9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1764>
34. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pij H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros*. 2008;7:515-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2008.05.008>
35. Lanng S, Thorsteinsson B, Neru J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr*. 1994;83:849-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13156.x>
36. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with metaanalysis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86:1-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-009-9316-9>
37. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1888-96. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1629>
38. Dixey J, Redington AN, Butler R C, Smith MJ, Batchelor JR, Woodrow D F, Hodson ME, Batten JC, Brewerton DA. The arthropathy of cystic fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:218-23. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.47.3.218>
39. Braude S, Kennedy H, Hodson M, Batten J. Hypertrophic osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Br Med J*. 1984;288:822-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.288.6420.822>
40. Vella M, Cartwright R, Cardozo L, Parsons M, Madge S, Burns Y. Prevalence of incontinence and incontinence-specific quality of life impairment in women with cystic fibrosis. *Neurourol Urodyn*. 2009;28:986-9. <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20732>
41. Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, Campbell PW, Lowenfels AB. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:381-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/95.5.381>
42. Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, Ekblom A, Bahmanyar S. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first degree relatives. *Int J Cancer*. 2009;125:2953-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24679>
43. de Gonzalez AB, Kim KP, Samet JM. Radiation-induced cancer risk from annual computed tomography for patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:970-3. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200704-5910C>
44. Hull JH, Garrod R, Ho TB, Knight RK, Cockcroft J.R, Shale DJ, et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009;34:1322-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00044009>
45. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson M.J, Walshaw MJ. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol*. 2005a;39:15-20. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20138>
46. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med*. 2007;28:433-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.009>
47. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8:91-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.007>
48. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;132:231-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2474>

SUMMARY

Clinical presentations of cystic fibrosis in adulthood

Do. Tješić Drinković, Du. Tješić Drinković

Medical care for individuals with cystic fibrosis has resulted in dramatic improvement in survival and subsequently a significant change in the epidemiology of cystic fibrosis, bringing new challenges for patients and professionals. With an increasing number of patients reaching adult age, the impact of nutritional compromise and chronic inflammation on different organ systems has become increasingly manifest. The potential long term effect of medical interventions and therapies in early life, which aim to avoid, minimize or delay complications that occur later in life, should be considered as part of the strategies influencing the patient quality of life and long vitality.

Keywords: cystic fibrosis; adult