



HDPGHP

HRVATSKO DRUŠTVO ZA PEDIJATRIJSKU
GASTROENTEROLOGIJU, HEPATOLOGIJU
I PREHRANU • HLZ

POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU CISTIČNE FIBROZE ¹

Cistična fibroza (CF) je najčešća nasljedna smrtonosna bolest u bijelaca, s prosječnom incidencijom 1 : 2.500 – 3.500 stanovnika, i incidencijom heterozigota –nosioca bolesnog gena oko 1: 25. Bolest uzrokuje mutacija gena na dugom kraku 7. kromosoma koji kodira tzv. CFTR protein (prema engl. cystic fibrosis transmembrane regulator), odnosno transmembranski regulator provodljivosti za ione klora. Iako je bolest neizlječiva, napretkom terapijskih i potpornih mogućnosti znatno je produžen životni vijek bolesnika: smatra se da će medijan preživljenja u bolesnika rođenih početkom XXI stoljeća biti >40 godina. Već je danas gotovo 50% bolesnika u nekim zemljama zapadne Europe i Amerike u odrasloj dobi, a u Hrvatskoj oko 20%.

Barem su tri razloga zbog kojih je implementacija dijagnostičkog postupnika za CF u Hrvatskoj važna: 1. Epidemiološki podaci pokazuju da se u nas bolest prepoznaje 10 i više puta rjeđe nego što je očekivana incidencija (*Mehta G et al, J Cyst Fibros 2010*); 2. Važno je bolest otkriti što ranije, jer su tada izgledi bolesnika u smislu kvalitete i trajanja života bolji ; 3. Zbog ekonomskih razloga (racionalizacija u zdravstvu)

U daljnjem se tekstu navode smjernice za dijagnostiku, moguće kliničke slike i metode praćenja, utemeljene na istovrsnim smjernicama Sjevernoameričkog i Europskog društva za CF kojima se odgovara na slijedeća pitanja: 1. U koje osobe posumnjati na bolest? 2. Kako potvrditi bolest? 3. Kojim pretragama procijeniti stanje bolesnika? 4. Koji su glavni razlozi da se ne otkrije bolesnik sa CF?

¹ sastavljeno prema: Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković Do, Barbarić I, Despot R, Hegeduš-Jungvirth M, Jelić N, Kolaček S, Mišak Z, Omerza L, Peršić M, Pinotić Lj, Radman D, Senečić-Čala I, Vuković J, Žaja Franulović O. Preporuke Hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu: Postupnik za dijagnozu cistične fibroze, u tisku.

Kriteriji za dijagnozu CF

Cistična fibroza je u prvom redu klinička dijagnoza, a potvrđuje se laboratorijskom pretragom. Bolest je dokazana ako postoji barem jedan kriterij iz stupca A i barem jedan kriterij iz stupca B:

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za cističnu fibrozu

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

*ne radi se sustavno u Hrvatskoj

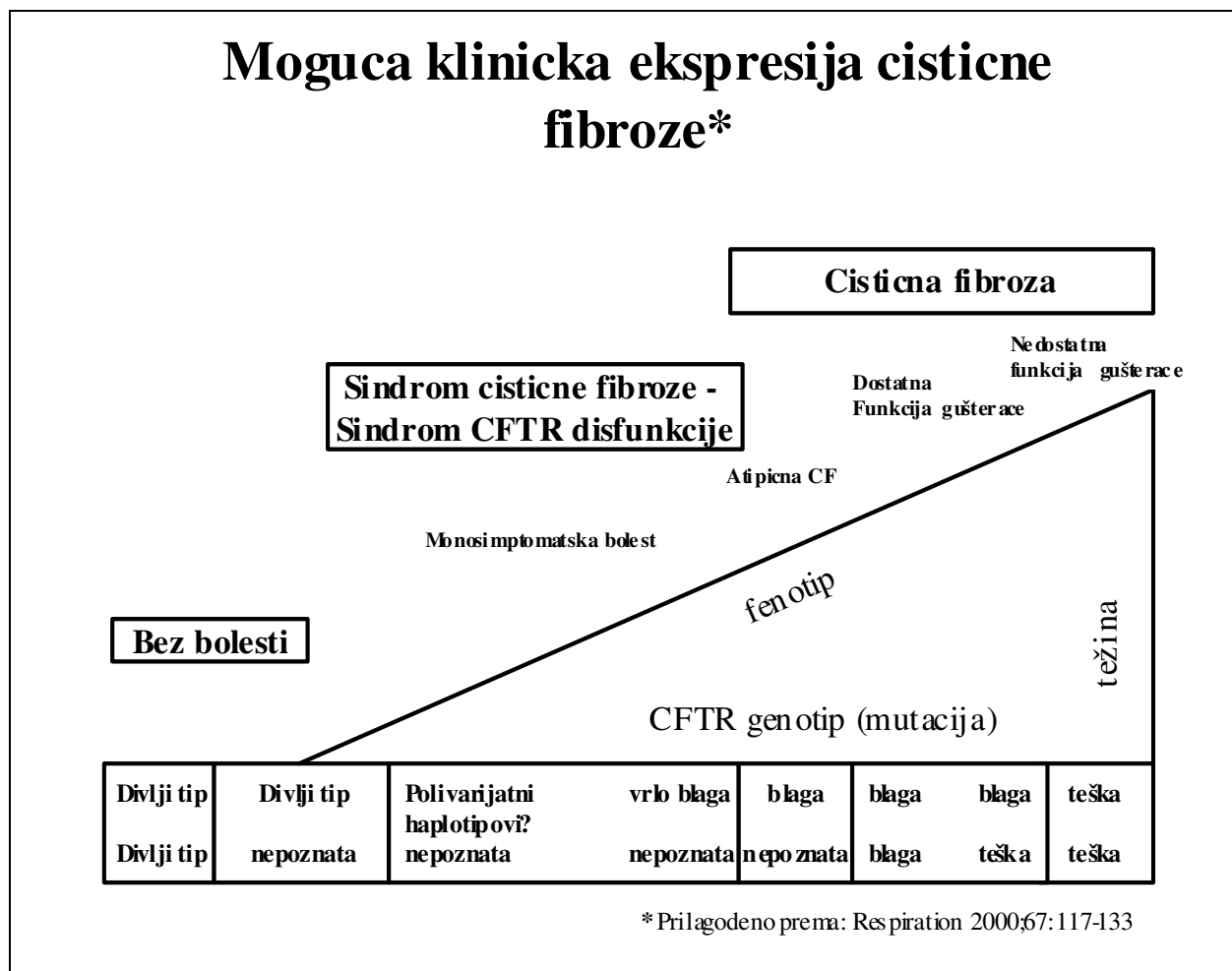
Najčešći, vrlo koristan i pouzdan test je **određivanje koncentracije Cl u znoju** (Tablica 2) koji je pozitivan (visoka koncentracija) u 99,0 i 99,9% bolesnika. „Zlatni standard“ - metoda mjerenja koncentracije Cl u znoju je pilokarpinski test (iontoforeza).

Tablica 2: Granične vrijednosti koncentracije Cl u znoju

• Normalna koncentracija Cl u znoju	<40 mmol/L
• Granična koncentracija Cl u znoju	40-60 mmol/L
• Povećana koncentracija Cl u znoju	>60 mmol/L

Klinička slika

(U koje osobe posumnjati na bolest?)



- CFTR (engl. cystic fibrosis transmembrane regulator)= transmembranski regulator provodljivosti
- Osim CFTR mutacije, na kliničku ekspresiju utječu i drugi geni modifikatori i okolišni čimbenici

Klasična klinička slika CF obuhvaća 4 osnovne prezentacije navedene u Tablici 3, pojedinačno ili u kombinaciji. Moguća je, međutim, pojava jednog izoliranog simptoma navedenih u Tablici 3, pa bilo koji od navedenih simptoma opravdava sumnju na dijagnozu CF.

Atipičnom prezentacijom CF nazivamo niz monosimptomatskih oblika bolesti u kojima je identificirana jedna blaža mutacija, a ponekad niti jedna (Slika 1). Najčešći oblici su kronični recidivirajući pankreatitis i neplodnost u muškom spolu.

Tablica 3: Elementi klasične kliničke prezentacije cistične fibroze

<p>A) Respiratorni simptomi: kronična plućna bolest/sinusitisi koja se može očitovati jednim ili više od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Kolonizacija ili infekcija bakterijama karaktrestičnim za CF: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, netipizirani <i>Haemophilus influenzae</i>b. Kronični kašalj i iskašljajc. Trajne rtg. promjene na plućima (npr. bronhiektazije, atelektaza, hiperinhalacija, infiltracije)d. Bronhoostrukcijae. Nosni polipi, rtg. ili CT promijenjeni paranazalni sinusif. Batićasti prsti
<p>B) Gastrointestinalni simptomi (jedan ili više od navedenih):</p> <ul style="list-style-type: none">a. Crijeva: mekonij-ileus, sindrom distalne crijevne opstrukcije, prolaps rektumab. Gušterača: insuficijencija gušterače (nedostatak egzokrinih enzima), kronični recidivirajući pankreatitisc. Jetra: kronična jetrena bolest s kliničkim ili histološkim pokazateljima fokalne bilijarne ciroze ili multilobularne cirozed. Uhranjenost: zaostatak u tjelesnom razvoju (proteinsko—kalorijska malnutricija), hipoproteinemija, simptomi manjka enzima topivih u mastima
<p>C) Sindrom gubitka soli</p> <ul style="list-style-type: none">a. Akutni gubitak solib. Kronična metabolička alkalozna
<p>D) Neplodnost u muškom spolu (opstruktivna azoospermija)</p>

Metode procjene stanja bolesnika

U svih bolesnika s atipičnom i monosimptomatskom prezentacijom bolesti, s graničnim vrijednostima klorida u znoju i kad se genotipizacijom ne dokaže homozigotnost CFTR mutacije za CF, važno je učiniti niz postupaka ne bi li se otkrili neke simptome/kliničke entitete za koje znamo da su konzistentni s dijagnozom CF, odnosno kojima ćemo utvrditi eventualne druge dijagnoze (Tablica 4).

Tablica 4. Klinička evaluacija bolesnika s atipičnom prezentacijom cistične fibroze

Dišni sustav
<ul style="list-style-type: none">• Mikrobiološke pretrage sputuma (potraga za karakterističnom florom: PS. aerug., Staph. aureus, Hempoh. infl, Burk. cepacia, aspergilum)• Rendgenska snimka pluća (potreba za karakterističnim strukturnim promjenama)• CT pluća (potraga za strukturnim promjenama: bronhiektazije, atelektaza...)• Rendgenske pretrage sinusa i ORL obrada
Kvantitativna procjena funkcije gušterače
<ul style="list-style-type: none">• indirektni testovi (izlučivanje masti stolicom, apsorpcija masti, fekalna elastaza-1 u stolici)
Dijagnostički testovi za utvrđivanje hepatobilijarne bolesti
<ul style="list-style-type: none">• ultrazvuk jetre• AST, ALT, gama GT, AF, bilirubin, protrombinsko vrijeme, albumin u serumu
Procjena reproduktivne funkcije u muškom spolu (ovisno o dobi bolesnika)
<ul style="list-style-type: none">• analiza sjemena, urološki pregled, ultrazvučni pregled, eksploracija skrotuma
Odbacivanje drugih dijagnoza
<ul style="list-style-type: none">• procjena funkcije i morfologije cilija• Imunološke bolesti• Alergija• Infekcija• Ponavljajuće aspiracije• Druge malapsorpcije

Tablica 5. Procjena statusa dišnog sustava u cističnoj fibrozi

	Metode procjene
Otkrivanje strukturnih promjena	Slikovne (uglavnom rtg. pretrage): inicijalno je nužna slika pluća, po potrebi spiralni CT, bronhografija, scintigrafija i dr. (obično kasnije)
Procjena plućne funkcije	Mjerenje oksigenacije, spirometrija u starije djece koja mogu izvesti test
Mikrobiološka evaluacija	Kultura sputuma, ev. serologija na Ps. auerinosu, Aspergillus

Tablica 6. Metode procjene gastrointestinalne bolesti i uhranjenosti u cističnoj fibrozi

	Dijagnostički test	Opaske
Funkcija gušterače	Masti u stolici	Trodnevni uzorak na normalnoj, uobičajenoj dijete s dovoljnim unosom masnoća; normalne vrijednosti: dojenčad i mala djeca < 2g/dan , školska djeca < 5g/dan, odrasli <7g/dan.
	Fekalna elastaza-1u stolici	Rezultat ne ovisi o enzimskoj terapiji
	Kimotripsin u stolici	Potreban svjež uzorak stolice, nije mjerodavno uz enzimsku terapiju. (u mnogim ga je laboratorijima zamijenila fekalna elastaza-1)
	Koeficijent apsorpcije masti	Procjena na temelju trodnevnog unosa masnoća i izlučivanja masti stolicom (najbolja metoda, tzv. zlatni standard) normalno: apsorpcija >93%.
	Mikroskopski pregled stolice	Semikvantitativna procjena: bojenjem po Sudanu prikazuju se masne kapljice. Samo orijentacijska metoda!
	Ostali testovi	Izdisajni test s ¹³ C trioleinom, direktni testovi mjerenja koncentracije enzima u soku gušterače, tripsinogen u krvi i dr. Ne izvode se u Hrvatskoj
Hepato-Bilijarni sustav	Ultrazvuk	Otkriva bilijarne anomalije i komplikacije, te ev. promjenu u strukturi jetre, kao i moguće komplikacije u smislu portalne hipertenzije i dr.
	Biokemijski testovi	Bilirubin, AST, ALT, GGT, CK, LDH, AP, protrombinsko vrijeme, konc. albumina u plazmi
	Ostali testovi	Rentgenske slikovne pretrage, izotopske pretrage, biopsija jetre
Uhranjenost	Antropometrijski pokazatelji	Težina i visina (centili), postotak težine za dob, postotak težine za visinu, BMI (indeks tjelesne mase), mjerenje potkožnog masnog tkiva, mjerenje opsega nadlaktice
	Laboratorijski testovi	Hemoglobin, albumin, kreatinin, elektroliti, bikarbonati i vitamini topivi u mastima
	Procjena potroška energije	Bioelektrična impedancija i druge metode direktne ni indirektno metode nisu dostupne u Hrvatskoj
	Pubertetski razvoj	Iza 10. godine bilježi se stupanj ili odsustvo sekundarnih spolnih osobina, za procjenu početka i stadija puberteta.
	Procjena koštanog statusa	Mjerenje mineralne gustoće kostiju (denzitometrija) iza 10. godine

Najčešće greške/razlozi zbog kojih se ne otkrije bolesnik s cističnom fibrozom

1. Dijagnoza CF se *a priori* «odbacuje», odnosno niti ne razmatra jer „bolesnik nije dovoljno bolestan“ (pogrešno uvjerenje da je klinička slika uvijek i od početka bolesti teška)
2. Neadekvatno izvođenje znojnog testa (metodologija testa, interpretacije rezultata, količina znoja...), što može rezultirati lažno pozitivnim ili lažno negativnim
3. Bolesnici s atipičnom slikom i oni u kojih tijekom bolesti nije očekivan ili uobičajen ne podvrgnu se temeljitoj dijagnostici i reevaluaciji