

Strokovni članek / Scientific article

## ZNAČILNOSTI OTROK IN MLADOSTNIKOV S CISTIČNO FIBROZO V SLOVENIJI

### CHARACTERISTICS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN SLOVENIA

A. Kotnik Pirš<sup>1</sup>, M. Praprotnik<sup>1</sup>, K. Trebušak Podkrajšek<sup>2</sup>, K. Seme<sup>3</sup>, M. Aldeco<sup>1</sup>, D. Lepej<sup>1</sup>, J. Brecelj<sup>4</sup>, N. Bratanič<sup>5</sup>, U. Krivec<sup>1</sup>

(1) *Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(3) *Laboratorij za bakteriološko diagnostiko respiratornih infekcij, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

(4) *Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(5) *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

#### IZVLEČEK

Cistična fibroza je kronična avtosomno recesivno dedna bolezen, ki prizadene številne organe. Navadno jo odkrijemo v otroštvu, blage oblike bolezni pa lahko v državah brez presejalnega testiranja diagnosticiramo šele v mladostniški ali celo odrasli dobi. Klinična slika bolezni se pri bolnikih navadno razlikuje glede na vrsto mutacije, ki je vzrok bolezni. Razlike v obolevnosti in preživetju bolnikov s cistično fibrozo so povezane tudi z načinom obravnave od odkritja bolezni naprej.

Zbiranje podatkov o bolnikih z redkimi kroničnimi boleznimi je pomembno, saj imamo tako pregled nad vodenjem bolnikov. Zbrani podatki omogočajo, da primerjamo njihovo zdravljenje, izboljšujemo učinkovitost diagnosticiranja bolezni in opozarjamo na možne izboljšave pri obravnavi. Zbiranje dobro opredeljenih podatkov na ravni države nudi možnost sodelovanja in primerjave podatkov s centri na mednarodni ravni, kar prispeva k oblikovanju smernic za obravnavo in zdravljenje bolezni ter načrtovanje multicentričnih kliničnih raziskav.

V prispevku predstavljamo podatke o bolnikih, ki jih vodimo v Centru za cistično fibrozo na Pediatrični kliniki v Ljubljani. V tem centru vodimo vse otroke s cistično fibrozo v Sloveniji.

**Ključne besede:** cistična fibroza, otroci, genetika, pljučna funkcija, prehranjenost.

## ABSTRACT

Cystic fibrosis is a chronic autosomal recessive hereditary disease that affects many organs. It is usually diagnosed in childhood, but milder forms of the disease can remain undiagnosed into adolescence, or sometimes even into adulthood, in countries without neonatal screening. Signs and symptoms of the disease usually differ according to the mutation causing cystic fibrosis. However, the difference in morbidity and mortality between patients is closely correlated with early diagnosis and management regimes.

Data collection from patients with rare chronic diseases helps us to better understand the course and progression of the disease and to improve diagnostic procedures and patient management. Collection of uniform data in centres at the national level enables comparison of this data at the international level, which is important for forming guidelines for disease management and designing of clinical studies.

Patient data from the Centre for Children with Cystic Fibrosis at the University Children's Hospital in Ljubljana are presented. All Slovene children with this disease are managed in this Centre.

**Key words:** cystic fibrosis, children, genetics, lung function, nutritional status.

## CISTIČNA FIBROZA

Cistična fibroza (CF) ali mukoviscidoza, kot so jo imenovali v preteklosti, je najpogostejša kronična dedna bolezen pri belcih. Pojavnost bolezni je v različnih delih sveta različna. Bolezen je s pojavnostjo približno 1:3.500 živorojenih otrok najpogostejša v osrednjem in vzhodnem delu Evrope. Najvišja opisana pojavnost je na Irskem 1:1.800, medtem ko na Finskem znaša le 1:20.000 (1). Na osnovi podatkov o otrocih, ki jih vodimo v Centru za CF na Pediatrični kliniki v Ljubljani, smo izračunali pojavnost v Sloveniji, ki znaša 1:4.500 živorojenih otrok.

Bolezen se deduje avtosomno recesivno. To pomeni, da se s staršev, ki so prenašalci okvarjenega gena, prenaša na otroka, pri katerem se bolezen izrazi. Verjetnost, da bo otrok staršev, ki so prenašalci okvarjenega gena, zbolel za CF, je 25 % (2).

Gen za CF je umeščen na dolgem kraku kromosoma 7. Danes poznamo že skoraj 2000 sprememb v genu *CFTR*, vendar ne vemo, ali vsi dejansko povzročajo bolezen. Mutacija, tradicionalno imenovana delF508

(p.Phe508del), je najpogostejša mutacija, ki povzroča bolezen. Če je prisotna na obeh alelih, torej v homozigotni obliki, je navadno povezana z značilno klinično sliko. Takrat so prizadeta dihala, prebavila, trebušna slinavka, žleze znojnice, rodila in nos (3, 4). Opisana mutacija je najpogostejša tudi pri naših bolnikih.

V Sloveniji CF odkrivamo šele ob pojavu simptomov in znakov, značilnih za bolezen. Pri otrocih se običajno najprej pojavijo težave s prebavili. Za novorojenčkovo obdobje je značilen mekonijski ileus. Pri posameznih dojenčkih odkrijemo bolezen zaradi hiponatremične dehidracije ob driski ali v vročih poletnih mesecih. Otroci navadno slabo pridobivajo telesno težo, odvajajo lahko mastno blato, imajo napihnjen trebušček ali bolečine v trebuhu. Pri nekaterih se težave pojavijo kasneje. Tedaj so v ospredju pljučni simptomi. Otroci sočno kašljajo in ob tem izkašljejejo rumeno ali zeleno sluz ter prebolevajo okužbe spodnjih dihal, kot je pljučnica. Lahko imajo tudi težave, podobne astmi. Pri starejših otrocih so prvi znak bolezni lahko nosni polipi. Redko bolezen odkrijemo šele v odraslosti zaradi neplodnosti pri moških in zmanjšane plodnosti pri ženskah (4, 5).

## ZBIRANJE PODATKOV BOLNIKOV Z REDKIMI KRONIČNIMI BOLEZNIMI

Zbiranje epidemioloških in kliničnih podatkov bolnikov z redkimi kroničnimi boleznimi je pomembno pri ocenjevanju obravnave bolnikov in primerjanju s podatki podobnih centrov v razvitih državah, kar vodi v izboljšanje obravnave in zdravljenja teh bolnikov (6).

Podatki so hkrati tudi osnova za oblikovanje mednarodnih smernic in nadaljnje klinične raziskave (6).

Na Pediatrični kliniki v Ljubljani je z zbiranjem podatkov o bolnikih s CF leta 1985 pričel prof. dr. Milan Štrukelj. Pod vodstvom mag. Andreje Borinc Beden smo se leta 2006 pridružili Evropskemu registru bolnikov s CF (angl. *ECFS Patient Registry*). Zbiranje podatkov po predhodni privolitvi staršev ali skrbnikov poteka v skladu s protokoli Mednarodnega strokovnega združenja. Anonimne, z dodeljenimi kodami označene podatke, zbiramo ob ambulantnih pregledih in rednih letnih pregledih naših bolnikov, združene v letno poročilo, ki je označeno s kodo centra, pa enkrat na leto pošljemo v evropski register.

## OSNOVNI DEMOGRAFSKI PODATKI OTROK S CISTIČNO FIBROZO V SLOVENIJI

V Sloveniji zdravimo in vodimo otroke s CF na Pediatrični kliniki v Ljubljani v Centru za CF, ki deluje pod okriljem Službe za pljučne bolezni. Obravnava bolnikov poteka multidisciplinarno, saj posameznega bolnika ob pediatru pulmologu vodita tudi pediater gastroenterolog in pediater endokrinolog. Vsi tesno sodelujemo z medicinskimi sestrami, ki so dodatno usposobljene za delo z bolniki s CF, s fizioterapevti, dietetiki, psihologom in z laboratorijskimi delavci na Pediatrični kliniki ter z zdravnikom mikrobiologom na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Trenutno v našem Centru vodimo 70 otrok s CF, 36 (51,4 %) deklic in 34 (48,6 %) dečkov.

Ob pregledu podatkov je bila mediana starosti otrok, ki jih vodimo v našem centru, 10,97 let. Najmlajši bolnik je bil star 10 mesecev, najstarejši pa 22,3 leta.

Ker otroke s CF obravnavamo v sklopu Pediatrične klinike, velja, da pri nas vodimo otroke od postavitve diagnoze pa do dopolnjenega 18. leta starosti.

Predaja bolnikov v oskrbo zdravnikov internistov – t. i. prehod mladostnice oz. mladostnika iz pediatričnega centra za CF v center za CF za odrasle – je pri bolnikih s kroničnimi boleznimi običajno dolgotrajen in se lahko zaključi šele, ko je bolnik star že več kot 19 let (7). Tako je tudi z našimi bolniki.

Bolezen navadno odkrijemo že v obdobju dojenčka ali majhnega otroka. Otroke obravnavamo po mednarodno uveljavljenih smernicah, kar pomeni, da prihajajo na ambulantni pregled vsaj na 3 mesece, če imajo težave, tudi v vmesnem obdobju. Sicer prihajajo na vsakoletni redni letni pregled.

### Starost ob diagnosticiranju

V Sloveniji že dolgo redno izvajamo presejalno testiranje novorojenčkov za fenilketonurijo in prirojeno hipotirozo. CF zaenkrat še ni v rednem programu za presejalno testiranje novorojenčkov.

Ker presejalnega testiranja za CF v Sloveniji še nismo uvedli, bolezen navadno odkrijemo po postavljenem kliničnem sumu. Mediana starosti, pri kateri pri naših otrocih postavimo diagnozo CF, je 6 mesecev. Najmlajše otroke odkrijemo že v prvih dneh življenja, navadno zaradi mekonijskega ileusa. Najkasneje, pri 16. letu starosti, smo bolezen odkrili pri deklici z redko mutacijo, ki navadno povzroča blago obliko bolezni.

Če pri otroku posumimo na CF, analiziramo koncentracijo kloridnih ionov v znoju, pridobljenem s

tehniko pilokarpinske iontoforeze (t. i. znojni test). Znojni test je diagnostična preiskava, s katero pri otroku po točno določenem protokolu na podlaktu (oz. na hrbtu pri dojenčku) spodbudimo izločanje znoja, nato znoj zbiramo in v njem določimo količino kloridov (8).

Če je ob majhnem kliničnem sumu izvid preiskave negativen, otrok najverjetneje nima CF. Ob mejnih ali povišanih vrednostih kloridov v znoju znojni test ponovimo. Ob enakem izvidu ponovne preiskave diagnosticiranje nadaljujemo z molekularnogenetskimi preiskavami (8).

## GENETIKA

Leta 1985 so potrdili, da je gen za CF umeščen na kromosomu 7 (9, 10). Leta 1989 so gen na kromosomu 7 tudi dokončno opredelili (9, 10). Gen *CFTR* (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) – regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi – kodira kloridni kanalček, ki se nahaja na apikalni membrani epitelnih celic (2, 3, 11). Odkrili so tudi najpogostejšo vzročno mutacijo p.Phe508del, ki jo poznamo tudi kot mutacijo  $\Delta F508$ . Pri tej mutaciji pride do delecije treh nukleotidov, ki kodirajo aminokislino fenilalanin na mestu 508. Delecija povzroči tvorbo spremenjene beljakovine CFTR. Posledica so motnje v prenosu elektrolitov, predvsem klora, med notranjostjo in zunanostjo celice. Ta napaka se izraža s klinično sliko CF. Opisana mutacija je v populaciji najpogostejša in je povezana z najtežjo klinično sliko (2, 3, 11).

Tudi pri otrocih, ki jih vodimo v našem centru, je mutacija p.Phe508del najpogostejša. Prisotna je pri 61 bolnikih, kar predstavlja 87 % vseh otrok. Mutacijo v homozigotni obliki ugotavljamo pri 40 bolnikih (57,1 %), v heterozigotni obliki pa pri 21 bolnikih (30 %). Skupaj je mutacija p.Phe508del prisotna pri 72,1 % vseh alelov bolnikov s CF. Pri otrocih, ki jih vodimo v našem centru, smo opredelili še 18 drugih mutacij, ki pa se pojavljajo samo pri posameznih bolnikih.

Ker je mutacija p.Phe508del tudi v Sloveniji najpogostejša, jo po dveh pozitivnih ali mejno pozitivnih izvidih znojnega testa z molekularnodiagnostičnimi metodami najprej iščemo v izolirani DNK. Če tako ne opredelimo nobene mutacije ali le eno, sledi določanje 50 mutacij, ki so najpogosteje prisotne pri evropskih bolnikih s CF, z reagenčnim setom Elucigene CF-EU2v1 (GenProbe) z metodo ARMS (angl. *Amplification Refractory Mutation System*). Če tudi s to preiskavo ne potrdimo kliničnega suma, sledi sekvencioniranje celotne kodirajoče regije gena *CFTR*. Vse s komercialnim reagenčnim setom opredeljene mutacije s sekvencioniranjem tudi dokončno potrdimo.

## KLINIČNO STANJE PO ORGANSKIH SISTEMIH

### Prehranjenost

Prehranjenost otroka ocenjujemo z indeksom telesne mase (ITM) in je najboljši kazalnik otrokovega stanja. Pri otrocih in mladostnikih s CF je cilj ITM pri 50. percentilu ali čim bližje njemu (12). Dokazano je, da je primerna prehranjenost neodvisen dejavnik ohranjanja pljučne funkcije in vpliva na daljše preživetje (13). Kljub stalnemu ozaveščanju in svetovanju staršem glede prehrane, dodajanja visokokaloričnih prehranskih dopolnil in zdravljenja z nadomestnimi encimi trebušne slinavke, je mediana ITM, izražena v percentilih za starost in spol, samo 38. Najnižja vrednost ITM je 11,2 kg/m<sup>2</sup> kar je 0. percentil, najvišja pa 27,4 kg/m<sup>2</sup> kar je 98. percentil za starost in spol.

Pomemben dejavnik ustrezne prehranjenosti je presejanje. V avstralskem centru za CF so po uvedbi presejanja dokazali izboljšanje prehranjenosti, preživetja in pljučne funkcije (14). Z zgodnjim zdravljenjem, še preden se razvijejo značilni znaki bolezni, pomembno izboljšamo kasnejši potek bolezni. Presejanje vpliva tudi na podatke posameznega centra, saj je v skupini bolnikov, ki so bili diagnostici-

rani še v obdobju brez simptomov, manj odstopanj vrednosti posameznih kazalnikov od povprečja.

V našem centru se zavedamo pomena čim boljše prehranjenosti bolnikov s CF. Zato smo v zadnjih letih uvedli različne dodatne ukrepe (poleg optimizacije standardnega zdravljenja z encimi trebušne slinavke in prehranske obravnave), kot sta psihološka obravnava po načelih motivacijskega intervjuja in eksperimentalno zdravljenje s spodbujevalcem teka megesterolom. Če ti ukrepi ne zadostujejo, svetujemo vstavitvev gastrostome za dohranjevanje.

### Pljučna funkcija

Čeprav CF običajno prizadene več organskih sistemov, je za potek bolezni najpomembnejše stanje dihal. Zato tudi v našem centru upoštevamo mednarodne smernice za obravnavo bolnikov s CF (15). Za vzdrževanje dobrega stanja dihal so pomembni redna vsakodnevna respiratorna fizioterapija, vsakodnevno inhaliranje hipertonične raztopine natrijevega klorida za izboljšanje izkašljevanja sluzi in uporaba pripomočkov za izboljšanje respiratorne fizioterapije, kot sta valvula PEEP in fluter. Ob vsem tem pa sta zelo pomembna aktivno iskanje okužb dihal ter hitro, odločno in usmerjeno antibiotično zdravljenje (15, 16).

Stanje dihal lahko objektivno opredelimo z merjenjem pljučne funkcije – spirometrijo. Tehnično ustrezno in ponovljivo spirometrijo lahko izvede večina otrok po petem letu starosti. V našem respiratornem laboratoriju lahko merimo pljučno funkcijo tudi pri manjših otrocih, vendar ta praviloma ni smiselna, saj je kot napovedni dejavnik stanja pljuč pomembna predvsem vrednost forsiranega izdihane volumna v prvi sekundi (FEV1), ki ga na ta način ne moremo izmeriti (17).

Pri otrocih, ki jih vodimo v našem centru, je mediana vrednosti FEV1 1,97 litra oz. 86,5 % predvidene vrednosti za spol in višino. Najnižja vrednost je 0,48 litra oz. 24 % in najvišja 4,36 oz. 124 % predvidene

vrednosti. Vrednosti FEV1 pod 30 % so zelo zaskrbljujoče in pomemben dejavnik pri odločanju o presaditvi pljuč. Presaditev pljuč je bila sicer do zdaj potrebna le pri eni bolnici, ki jo vodimo v našem centru, in sicer že drugič.

### Prizadetost jeter, povezana s cistično fibrozo

CF prizadene jetra pri približno eni tretjini bolnikov (18). V začetku je najpogosteje spremenjena struktura jeter: jetra so večja in maščobno spremenjena. Napredovanje jetrne bolezni zaradi zapore žolčnih izvodil in napredujoče periportalne fibroze vodi v žariščno biliarno cirozo. Pri manjšini bolnikov lahko sledijo multilobulna fibroza, portalna hipertenzija in jetrna odpoved. V končni fazi je potrebna presaditev jeter. Trenutno imamo za preprečevanje bolezni jeter na voljo le ursodeoksiholno kislino, upamo pa, da bodo kmalu na voljo tudi nova zdravila (19).

Pri otrocih s CF, ki jih vodimo v našem centru, ima prizadeta jetra 16 otrok (23 % vseh otrok s CF). Mediana starosti je 13,25 leta. 12 otrok (75 %) je homozogitov za mutacijo p.Phe508del. 12 otrok (17 %) ima strukturno ali maščobno spremenjena jetra, štiri otroci (6 %) pa jetrno cirozo. V zadnjem letu nihče ni potreboval presaditve jeter.

### S cistično fibrozo povezana sladkorna bolezen in kostna gostota

Ker se je oskrba in zdravljenje bolnikov s CF v zadnjih desetletjih izrazito izboljšala, se je podaljšala tudi življenjska doba. Za bolnike, ki so v preteklosti umirali že v prvih letih življenja, danes pričakujemo, da bodo preživeli v odraslost (4, 20).

Z višjo starostjo pa se spreminja tudi potek bolezni. Starejši bolniki imajo navadno okvarjene tudi druge organske sisteme; ugotavljamo zlasti s CF povezano sladkorno bolezen in zmanjšano kostno gostoto (21, 22).

Presnovo krvnega sladkorja lahko opredelimo z obremenitvenim testiranjem z glukozo (oralni glukoznotolerančni test, OGTT). Ker se motnje presnove krvnega sladkorja navadno pojavijo šele pri mladostnikih, jih po dogovoru opravljamo enkrat na leto pri vseh otrocih, starejših od 10 let. Sedem otrok, ki jih vodimo v našem centru, ima s CF povezano sladkorno bolezen, izmed njih 6 deklic in 1 deček. Mediana starosti ob postavitvi diagnoze je bila 14,3 leta, ob pregledu podatkov pa je bila mediana starost 16,9 leta. Moteno toleranco za glukozo smo ugotovili pri 10 otrocih, 7 deklicah in 3 dečkih, pri 21 otrocih z opravljenim OGTT pa motnje v presnovi glukoze nismo prepoznali.

Zmanjšano kostno gostoto navadno ugotavljamo po puberteti oz. zaključeni rasti (22). Po dogovoru izmerimo kostno gostoto z DXA enkrat letno pri otrocih, starejših od 10 let. Pri bolj ogroženih otrocih, predvsem tistih z izrazito nizko telesno težo, lahko meritev opravimo tudi prej.

V našem centru smo ugotovili v področje osteopenije zmanjšano kostno gostoto pri 12 otrocih, 9 deklicah in 3 dečkih. Mediana starosti je 15,3 leta. Osteoporozo, torej močno zmanjšano kostno gostoto, smo ugotovili pri 7 otrocih, 5 deklicah in 2 dečkih z mediano starosti 16 let.

## IZOLATI IZ ODVZETIH KUŽNIN DIHAL OTROK, VODENIH V NAŠEM CENTRU

Pri bolnikih s CF v kužninah dihal navadno osamimo bakterije. Za bolezen značilna je okužba z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, navadno pa osamimo tudi bakterijske vrste *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, vrste iz kompleksa *Burkholderia cepacia* in druge. Pogosto ugotavljamo tudi glivične okužbe, poslabšanje kliničnega stanja pa je lahko povezano z alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (15, 23).

Bakterije skušamo osamiti iz kužnin dihal, ki jih odvezamo ob rednih pregledih in poslabšanjih. Pri večjih bolnikih, ki izkašljejejo, je zlati standard za odvzem kužnine izmeček. Pri otrocih, ki običajno ne izkašljejejo, je odvzem ustreznega izmečka skoraj nemogoč. Zato pri njih odvezamo globoki aspirat žrela. Ob dolgotrajnejšem poslabšanju ali težavah, ki zahtevajo bronhoskopijo, poskušamo osamiti bakterije iz vzorca po bronhoalveolni lavaži (23).

Aktivno in zgodnje odkrivanje okužb dihal je pri bolnikih s CF izredno pomembno. Dihala bolnikov s CF so namreč idealno okolje za razrast različnih bakterij, kar ob prepoznavnem zdravljenju lahko vodi v kronično okužbo. Kronična okužba dihal, predvsem z nekaterimi od zgoraj naštetih bakterij, pomembno vpliva na stanje dihal, pljučno funkcijo in posredno povečuje obolevnost bolnikov in dolgoročno skrajšuje njihovo življenjsko dobo (15, 23).

Po pregledu vseh izolatov bolnikov iz našega centra v letu 2013 ugotavljamo, da smo pri 61 otrocih (87,1 %) osamili *S. aureus*, pri enem izmed njih (1,4 %) na meticilin odporni zlati stafilokok (angl. *methicillin-resistant staphylococcus aureus*, MRSA).

V obdobju enega leta smo povzročitelja *P. aeruginosa* osamili pri 31 otrocih (44 %), izmed njih smo pri 9 otrocih (12,8 %) potrdili okužbo s sluznim tipom bakterije, ki praviloma pomeni kronično ireverzibilno okužbo.

## ZAKLJUČKI

V prispevku smo predstavili trenutno stanje obravnave otrok s cistično fibrozo (CF) v Sloveniji. Smernice za obravnavo bolnikov s CF v Sloveniji so bile objavljene že v drugih prispevkih (24, 25). Evropska zveza za CF pripravlja nove smernice za obravnavo bolnikov s CF, ki bodo predvidoma objavljene v letošnjem letu.

V Sloveniji ima genetsko potrjeno bolezen, imenovano cistična fibroza, 70 otrok. Bolezen odkrijemo

glede na klinično sliko zgodaj, v povprečju do 6. meseca starosti. Zgodnja prepoznavna bolezní omogoča takojšnjo obravnavo in čim prejšnje zdravljenje, kar pripomore k izboljšanju bolezenskega stanja, daljši življenjski dobi ter kakovosti življenja.

V prispevku predstavljamo trenutne podatke otrok, ki jih vodimo v Centru za CF Pediatríčne klinike v Ljubljani. Vse znane otroke s CF pregledamo vsaj enkrat na leto. Vodenje otrok s CF z našim sodobnim multidisciplinarnim pristopom je glede na primerjavo z evropskimi podatki zelo dobro. Nekoliko pomanjkljiva je le dostopnost do modernih elektrofizioloških preiskav, kot sta merjenje nosnega potenciala in merjenje prevodnosti v bioptih rektalne sluznice. Vendar pa je smiselnost uvajanja takšnih preiskav v centru, kjer je število genetsko neopredeljenih bolnikov tako majhno, močno vprašljiva.

Zbiranje podatkov o bolnikih z redkimi boleznimi je vsekakor izjemno pomembno, saj omogoča primerjavo stanja bolnikov in njihove obravnave med državami. Podatke o naših bolnikih vsakoletno pošiljamo v Evropski register bolnikov s CF, ki pripravlja podrobna letna poročila. Zadnje letno poročilo je bilo zaradi težav pri vzpostavitvi sodobnejšega in bolj zanesljivega sistema zbiranja podatkov objavljeno leta 2013, vključevalo pa je podatke iz leta 2010.

Ker so podatki, predstavljeni v našem članku, iz leta 2013, aktualna primerjava podatkov naših bolnikov z drugimi državami trenutno ni mogoča. Upamo, da bodo poročila o stanju v obdobju 2011–2013 objavljena že do konca letošnjega leta.

Relativno majhno število bolnikov v Sloveniji omogoča, da je skrb zanje individualizirana, usmerjena in bolj intenzivna kot pri bolnikih, ki jih vodijo v velikih centrih. Hkrati pa se zavedamo prednosti, ki jih velikim centrom prinašajo izkušnje in dolgoletna tradicija. Zato smo veseli vsake možnosti za sodelovanje z njimi, predvsem z dejavnim vključevanjem v različne delovne skupine

Evropske organizacije za bolnike s CF, kar omogoča nadaljnje izboljševanje kakovosti obravnave naših bolnikov.

## LITERATURA

1. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 2: S4-14.
2. Nissim-Rafinia M, Linde L, Kerem B. The CFTR Gene: Structure, Mutations and Specific Therapeutic Approaches. In: *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. Basel: Karger: 2006: 2-10.
3. Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibr* 2008; 7: 179-96.
4. Bolliger CT. *Progress in Respiratory Research*. Volume 34. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Basel: Karger; 2006.
5. Shamaly H, Jamalia J, Omari H, Shalev S, Elias N. Congenital chloride diarrhea presenting in newborn as a rare cause of meconium ileus. *J Perinatol* 2013; 33: 154-6.
6. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A. European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cystic Fibr* 2010; Suppl 2: S5-S21.
7. Kreindler JL, Miller VA. Cystic fibrosis: addressing the transition from pediatric to adult-oriented health care. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 1221-6.
8. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J et al; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
9. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of

- the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
10. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
  11. Weiler CA, Drumm ML. Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. *Front Pharmacol* 2013; 4: 40.
  12. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28(2): 319-30.
  13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibr* 2002; 1: 67-91.
  14. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011; 96(12): 1118-23.
  15. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H for the Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibr* 2005; 4: 7-26.
  16. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cystic Fibr* 2011; 2: S79-81.
  17. Boëlle PY, Viviani L, Busson PF, Olesen HV, Ravilly S, Stern M et al. French CF Modifier Gene Study Investigators; European CF Registry Working Group. Reference percentiles for FEV(1) and BMI in European children and adults with cystic fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 1: 64.
  18. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 Suppl 1: S49-55.
  19. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.
  20. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cystic Fibr* 2011; 10: S7-15.
  21. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 52-8.
  22. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cystic Fibr* 2011; 2: S16-23.
  23. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS for the consensus study group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cystic Fibr* 2012; 11: 461-79.
  24. Borinc Beden A, Breclj J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. In: 21. izbrana poglavja iz pediatrije. C Kržišnik, T Battelino, eds. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo 2009: 137-56.
  25. Krivec U, Kotnik Pirš A. Cistična fibroza pri otrocih in odraslih: zbornik prispevkov. Ljubljana: Sekcija za pediatrično pulmologijo, alergologijo in klinično imunologijo, Združenje za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva; 2011.

**Kontaktna oseba/Contact person:**

Ana Kotnik Pirš, dr. med.  
 Služba za pljučne bolezni  
 Pediatrična klinika  
 Univerzitetni klinični center Ljubljana  
 Bohoričeva 20  
 SI-1525 Ljubljana  
 Email: ana.kotnikpirs@kclj.si

**Prispelo/Received: 2.9.2013**  
**Sprejeto/Accepted: 14.9.2014**