

CISTIČNA FIBROZA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 1990.-2010. GODINE: KLINIČKA OBILJEŽJA

VERA BULAJIĆ¹, NEVEN PAVLOV², ANKA PRANIĆ KRAGIĆ², RANKA DESPOT², JASMINKA PAVELIĆ³, VIDA ČULIĆ²

Cilj je utvrditi broj djece oboljele od cistične fibroze, liječene u Kliničkom bolničkom centru Split od 1990. do 2010. godine, te pokazati odnos vremena pojave i težine simptoma bolesti i preživljenja i rezultata molekularno-genskog testiranja. U analizu je uključeno četrnaestero djece s potvrđenom dijagnozom cistične fibroze, a sve na osnovi dijagnostičkih kriterija - prisutnosti povišenih klorida u znoju, simptoma želučano-probavnog sustava i simptoma na plućima, te molekularno-genske analize. Podatci su dobiveni uvidom u povijesti bolesti i zdravstvene kartone pohranjene u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Procjena preživljenja načinjena je matematičkom metodom prema Kaplan-Mayeru. Najčešći zabilježeni simptom bio je kronični bronhitis koji se javio zasebno ili udružen sa simptomima želučano-probavnog sustava. U sve oboljele djece nađena je povišena koncentracija klorida u znoju, a u trinaestero je napravljena i genska analiza. U petero djece utvrđena je bialelna mutacija Phe508del (Phe508del/Phe508del). U dvoje djece nađena je mutacija Phe508del (jednog alela) udružena sa splice site mutacijom 3849+1G->A u drugom alelu. U dvoje djece nađena je monoalelna mutacija Phe508del, a u četvero djece nije nađena niti jedna od 36 najčešćih mutacija koje se javljaju u genu CFTR u europskoj populaciji. Prosječno preživljenje naših bolesnika iznosi 132 mjeseca (11 godina). U Dalmaciji i u drugim regijama Hrvatske cistična fibroza se nedovoljno dijagnosticira u usporedbi s drugim europskim zemljama, usprkos činjenici da se poštuje dijagnostički postupak za CF. Tome je razlog veliki broj neprepoznatih atipičnih slučajeva bolesti, te činjenica da bolesnici s blažim oblicima „izmaknu“ dijagnozi.

Deskriptori: CISTIČNA FIBROZA – klasifikacija, komplikacije, dijagnoza, genetika; EUROPA; HRVATSKA

UVOD

Učestalost cistične fibroze (CF) u bijeloj rasi iznosi oko 1:2 500 novorođenih. No u Republici Hrvatskoj se, prema epidemiološkim podacima, bolest prepoznaje rjeđe nego što je očekivano (1, 2). U Zapadnoj Europi registrirano je 29 095 oboljelih osoba. No i tu postoje velike razlike u učestalosti bolesti između pojedinih država, što se ne može objasniti isključivo različitim proširenošću mutacija gena *CFTR* (od engl. *cystic fibrosis transmembrane regulator*). Smrtnost u dječjoj dobi (0-18 godina) u Zapadnoj

Europi iznosi oko 5%, ali se i ovi podatci uvelike razlikuju između pojedinih zemalja (3).

Cistična fibroza (mukoviscidoza) autosomno recesivna je nasljedna bolest koja zahvaća egzokrine žlijezde. Bolest uzrokuju mutacije gena *CFTR*, koje se očituju promjenom funkcije proteina, transmembranskog regulatora provodljivosti za ione klora. To je najčešća recesivna nasljedna bolest bijele rase, koja značajno smanjuje životni vijek. Učestalost bolesti u crnoj rasi je oko 1:20 000, a u žute rase oko 1:100 000 (4, 5). Dosad je nađeno oko 1 900 različitih mutacija gena; većina ih se javlja sporadično. Osim toga, klinička značajnost dijela mutacija još nije posve jasna. Najčešća mutacija u općoj populaciji, pa i u oboljelih Hrvata, je Phe508del (60-70% oboljelih osoba) (6). Uz visoku učestalost bolesti u sjevernoj i zapadnoj Europi, od 1:2 000 do 1:3 000, još je svaka 20. do 25. osoba heterozigot.

Iako je bolest neizlječiva, napretkom mogućnosti liječenja znatno je produžen životni vijek, pa čak 50% oboljelih osoba u nekim zemljama zapadne Europe i Amerike doživi odraslu dob (7,8).

Klasična klinička slika CF-a obuhvaća 5 osnovnih prezentacija: mekonijski ileus u novorođenčeta, kroničnu plućnu bolest, simptome vezane za želučano-probavni sustav, sindrom gubitka soli i mušku neplodnost (9). Plućna bolest je konačna odrednica prognoze većine oboljelih osoba.

U potpuno razvijenoj kliničkoj slici riječ je o neishranjenom djetetu s ponavljajućim infekcijama gornjeg i donjeg dišnog sustava, te sa simptomima maligestije i malapsorpcije. No moguća je pojava i izoliranih simptoma kao što su: 1) kronična plućna bolest koja se može očitovati samo: a) kolonizacijom ili infekcijom bakterijama koje su karakteristične za cističnu fibrozu; b) kroničnim kašljem i iskašljajem; c) trajnim promjenama na plućima (npr. bronhiektazija,

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

² Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti

³ Institut „Ruđer Bošković“, Zavod za molekularnu medicinu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Jasminka Pavelić, Institut „Ruđer Bošković“, Zavod za molekularnu medicinu, Bijenička 54, 10000 Zagreb, e-mail: jpavelic@irb.hr

Tablica 1. Djeca oboljela od cistične fibroze liječena u KBC-u Split od 1990. do 2010. godine

	Spol	Dob pojave prvih simptoma (mjeseci)	Simptomi	Klinički znakovi bolesti*	Početak dijag. postupka (mjeseci)	Trajanje života – mjeseci (godina)	Živ (živa)
			Prije indikacije za analizu specifičnih pokazatelja CF	Isti i/ili dodatni (u vrijeme potvrđivanja dijagnoze CF specifičnim pokazateljem**)		Umro (la)	
1.	Ž	od rođenja	Aholične stolice, hepatomegalija, proljev	A*	0	2 (0)	-
2.	Ž	2	Česte upale gornjih i donjih dišnih putova	A*	4	132 (11)	-
3.	Ž	2	Recidivirajući bronhitis, batičasti prsti	A*	4	52 (4,3)	-
4.	M	1	Povraćanje, proljev, kašalj	B*	12	72 (6)	-
5.	Ž	2,5	Bronhitis, hepatomegalija, slabo napredovanje tjelesne mase	B*	12	48 (4)	-
6.	M	20	Česti bronhitis, sterilni brak roditelja, IVF začecje	A*	48	108 (9)	-
7.	M	8	Česti bronhitis	A*	48	117 (10)	-
8.	Ž	8	Malapsorpcija	C*	12	-	79 (6,5)
9.	M	8	Česti bronhitis	A*	36	-	166 (13,8)
10.	Ž	12	Slabo napredovanje tjelesne mase, nosna polipoza	A*	48	-	168 (14)
11.	M	2. dan	Perforacija tankog crijeva, slabo napredovanje tjelesne mase	A*	8	-	96 (8)
12.	M	8	Malapsorpcija	B*	12	-	111 (9,2)
13.	M	24	Upala pluća, imunodeficijencija klase protutijela IgG	A*	120	-	128 (10,6)
14.	Ž	60	Upala pluća	B*	120	-	144 (12)

*A - kronični bronhitis; B - kronični bronhitis i želučano-probavni simptomi; C - kronični pankreatitis; simptomi "A" su blaži od simptoma "B" i "C"

** razina klorida u znoju

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji u bolesnika oboljelih od cistične fibroze

	Spol	Razina klorida u znoju (mmol/L)	Genska analiza
1.	Ž	71	Nije rađena
2.	Ž	93	Phe508del/Phe508del
3.	Ž	107	N/Phe508del
4.	M	63	3849+1G->A*/ΔF508
5.	Ž	75	3849+1G->A*/ΔF508
6.	M	84	Phe508del/Phe508del
7.	M	241	Phe508del/Phe508del
8.	Ž	90	Phe508del/Phe508del
9.	M	96	Phe508del/Phe508del
10.	Ž	67	N/N
11.	M	120	N/Phe508del
12.	M	89	N/N
13.	M	75	N/N
14.	Ž F	76	N/N

*egzon 19

atelektaza, hiperinflacija, infiltracije); d) bronhoopstrukcijom; e) nosnim polipima i promjenama na paranazalnim sinusima; f) batičastim prstima; 2) gastrointestinalni

simptomi (jedan ili više): a) crijeva - mekonijski ileus, sindrom distalne crijevne opstrukcije, prolaps rektuma; b) gušterača - insuficijencija gušterače (nedostatak egzokrinih enzima i kronični recidivirajući pankreatitis; c) jetra - kronična jetrena bolest s kliničkim ili histološkim pokazateljima fokalne bilijarne ciroze ili multilobularne ciroze; d) neuhranjenost - zaostatak u tjelesnom razvoju (proteinsko-kalorijska malnutricija), hipoproteinemija, simptomi nedostatka enzima topivih u mastima. 3) sindrom gubitka soli: a) akutni gubitak soli; b) kronična metabolička alkalozna; 4) neplodnost u muškarca (opstruktivna azoospermija).

Dijagnoza bolesti temelji se u prvom redu na tipičnim kliničkim znakovima bolesti i povišenim vrijednostima klorida u znoju (9). Atipične prezentacije CF-a su monosimptomatski oblici bolesti u kojima se pronađe jedna, a katkada niti jedna mutacija (10). Najčešći simptomi atipične prezentacije CF-a su kronični recidivirajući pankreatitis i neplodnost u muškom spolu. U svih bolesnika s atipičnom i monosimptomatskom prezentacijom bolesti, s graničnim koncentracijama klorida u

znoju i kad se genotipizacijom ne dokažu homozigotne mutacije gena *CFTR*, važno je načiniti niz postupaka ne bi li se otkrili neki simptomi/klinički entiteti za koje znamo da su konzistentni s dijagnozom cistične fibroze, odnosno koji će možda povrditi postojanje neke druge bolesti. U odsutnosti klasične kliničke slike treba obaviti laboratorijske pretrage i u braće i sestara oboljelih. Polubrača također zaslužuju genetičko ispitivanje, jer je i u njihov rizik za CF povećan (oko 1:100-300, ovisno o stvarnoj učestalosti bolesti u populaciji). Najčešće upotrebljavan, vrlo koristan i pouzdan test za dokazivanje CF-a je određivanje koncentracije klorida u znoju.

Konačna potvrda bolesti dobiva se genskim testiranjem, bez obzira na to je li riječ o karakterističnoj ili atipičnoj kliničkoj slici bolesti, graničnim vrijednostima klorida u znoju, muškoj sterilnosti (CBAVD, od engl. *Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens*), ili CFTR-RD-u (od engl. *related disorder*) u odraslih (11). Međutim, ima bolesnika kod kojih je otkrivena samo jedna mutacija, a druga je nepoznata, a vrlo rijetko se nađu i bolesnici koji imaju dvije nepoznate (dosad neotkrivene) mutacije (12-14).

Gensko testiranje indicirano je i kad se tijekom prenatalne obrade (UVZ) u fetusu pokaže hiperehogeno crijevo ili dilatirane crijevne vijuge. Braća i sestre oboljelih koji su bez simptoma nose rizik od oko 70% da budu nositelji, te će odlučiti o tome žele li se testirati kad dosegnu punoljetnost.

Većina oboljelih osoba ima povišenu koncentraciju klorida u znoju, tešku bolest pluća i insuficijenciju gušterače, a veliki broj ih ima homozigotnu mutaciju Phe508del gena *CFTR*.

Suprotno tome, nositelji mutacije R117H imaju bolest pluća, ali očuvanu funkciju gušterače.

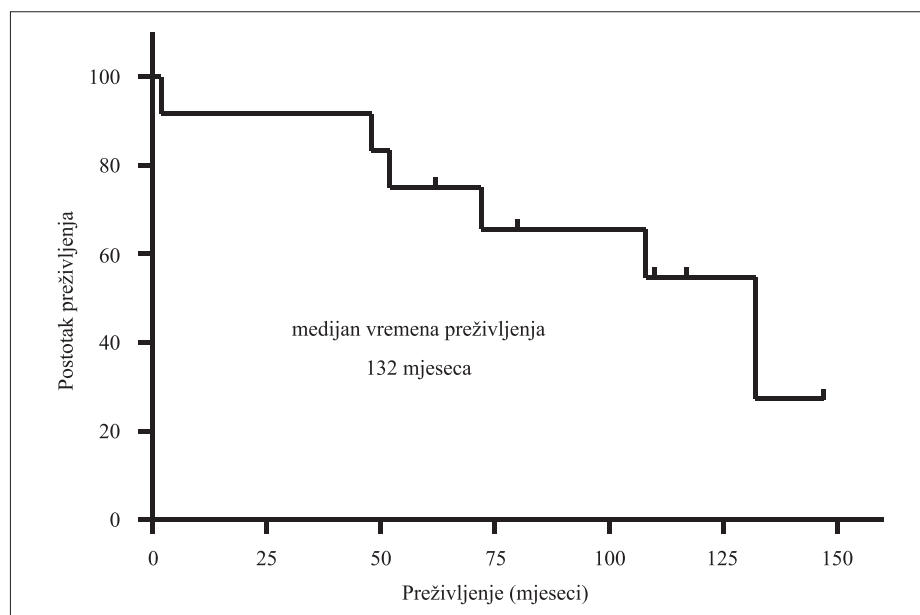
Svrha rada je utvrditi broj djece oboljele od cistične fibroze, koja su liječena u Kliničkom bolničkom centru Split od 1990. do 2010. godine, te pokazati odnos vremena pojave i težine simptoma bolesti i preživljenja i rezultata molekularnog genskog testiranja. Tako dobiveni rezultati moći će se usporediti s postojećim podacima za cijelu Hrvatsku i svijet.

ISPITANICI I POSTUPCI

U analizu je uključeno četrnaestero djece s potvrđenom dijagnozom CF-a, a sve na osnovi dijagnostičkih kriterija – višekratno potvrđene povišene koncentracije klorida u znoju, simptoma želučano-probavnog sustava i simptoma na plućima te molekularno-genske analize. Riječ je o retrospektivnoj analizi oboljelih u razdoblju od 1990. do 2010. godine. Praćena je učestalost pojave bolesti, preživljenje oboljelih, a prikazani su i simptomi i rezultati molekularno-genske analize dobiveni uvidom u povijesti bolesti ili epikrizi i zdravstvene kartone pohranjene u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

Razina klorida u znoju određivana je metodom ion selektivne elektrode za klor na automatskom bioanalizatoru "Architects 1600".

Mutacije gena *CFTR* određene su u Kliničkoj jedinici za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkog bolničkog centra Rebro, Zagreb. Primijenjen je standardni postupak određivanja mutacija upotrebom multiparametarskog kita INNO-LIPA *CFTR* 19 i *CFTR*17+Tn update (Innogenetics, Gent, Belgija) za određivanje 36 najčešćih mutacija gena u bijele rase i Tn polimorfizma unutar introna 8. Za određivanje mutacija primijenjena je DNA izoliran iz uzoraka pune



Slika 1. Prikaz preživljenja djece oboljele od cistične fibroze u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 1990.-2010. godine

krvi, automatizirano, primjenom Thermo Scientific KingFisher instrumenta (Thermo Fisher Scientific Inc., MA, SAD).

Procjena preživljenja načinjena je matematičkom metodom prema Kaplan-Mayeru (15, 16). Od 14-ero bolesnika 7-ero ih je preminulo (tzv. *complete observation*), a 7-ero ih je živih (tzv. *censored observation*). Krivulja preživljenja i procjena medijana preživljenja načinjena je upotrebom GraphPad Prism (version 5) programa (16).

REZULTATI

U tablici 1 prikazane su sve oboljele osobe: sedam dječaka i sedam djevojčica. Dob dijagnosticiranja bila je razdoblje malog djeteta s izuzetkom troje djece osnovnoškolske dobi. Jedno dijete preminulo je u dojenačkoj dobi i po troje djece u predškolskoj dobi (<7 god) i za vrijeme osnovnog školovanja. Preostala se djeca liječe i osjećaju se dobro.

Najčešći zabilježeni simptom bio je kronični bronhitis koji se javio zasebno (A) ili udružen sa simptomima želučano-probavnog sustava (B). Simptom kroničnog bronhitisa blaži je od njegove kombinacije sa simptomima želučano-probavnog sustava.

U tablici 2 prikazani su dijagnostički kriteriji za CF. U sve oboljele djece nađena je povišena koncentracija klorida u znoju, a u trinaestero je obavljena i genska analiza. U petero djece utvrđena je

bijela mutacija Phe508del (Phe508del/Phe508del). To je najčešća mutacija gena *CFTR* prisutna u Europi. U dvoje djece nađena je mutacija Phe508del (jednog alela) udružena sa *splice site* mutacijom 3849+1G->A na drugom alelu (granica egzona/introna 19) (Phe508del/3849+1G->A). U dvoje djece nađena je monoalelna mutacija Phe508del (N/ Phe508del), a u njih četvero nije nađena niti jedna od 36 najčešćih mutacija koje se javljaju u genu *CFTR* (N/N).

Prosječno preživljenje naših bolesnika iznosi 132 mjeseca (11 godina) (slika 1).

RASPRAVA

Prema podacima Referentnog centra za cističnu fibrozu Republike Hrvatske u razdoblju od 1990. do 2010. godine liječeno je 111-ero oboljelih osoba. Udio podataka iz našeg KBC-a u ukupnom broju oboljelih iznosi 12,6%.

Naime, prema definiciji Europske unije u rijetke bolesti pripadaju one koje se javljaju s učestalošću manjom od 5:10 000 osoba. Procjenjuje se da ih je 5 000 – 8 000 te da zahvaćaju 6-8% ukupne populacije. To znači da se među 459 milijuna stanovnika u 25 zemalja EU-a nalazi 27 – 36 milijuna osoba s rijetkim bolestima, od kojih su neke doista vrlo rijetke, učestalosti manje od 1:100 000. CF se javlja s učestalošću od 1:2 000 do 1:3 000 osoba te pripada rijetkim bolestima.

U većini europske populacije CF pogađa jedno od 2 500 do 3 500 živorođene djece. Na temelju tog podatka može se izračunati da je svaka 25.-30. osoba zdravi nositelj (heterozigot) gena za bolest.

U zemljama Zapadne Europe i SAD-a postoje vrlo dobri registri oboljelih od CF-a, prema kojima je vidljivo da je broj oboljelih u Republici Hrvatskoj podcijenjen (17).

Tako se npr. u Italiji registar oboljelih od cistične fibroze vodi od 1988. godine, te je u njega upisano 4 209 oboljelih osoba. Prema tim podatcima u posljednjih je desetak godina zabilježeno značajno povećanje broja novodijagnosticiranih u ranoj životnoj dobi (unutar prva tri mjeseca života), također i u adolescentnom razdoblju (18). Također, više od 50% oboljelih su adolescenti ili odrasli, što povećava medijan preživljenja s četrnaest (1988.) na dvadeset dvije godine (18). Slično je i u Velikoj Britaniji i Irskoj u kojoj je registar osnovan 2001. godine, iako je to europska zemlja s najvećom učestalošću oboljelih, kao i u većini ostalih europskih država te Kanadi i SAD-u (19-21).

Da je broj oboljelih od CF-a u RH (a vjerojatno i u drugim zemljama koje ne pripadaju Europskoj uniji) podcijenjen, vrlo dobro ilustriraju dvije, gotovo identične studije u kojima su prikazani podatci *European Cystic Fibrosis* registra (3, 17). Težište istraživanja stavljeno je na prikazivanje demografskih podataka (dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti, trenutna dob oboljelih, spol, genotip) o osobama prijavljenima u registar i njihovom raspodjelu na zemlje Europske unije (EU) i onih izvan nje (istraživanjem je obuhvaćeno 35 zemalja temeljem članstva u EU-u od 2003. godine). Vjeruje se, naime, da zbog razlika koje postoje u protokolima, a koje su uvjetovane mogućnostima otkrivanja/potvrđivanja bolesti i prikupljanju podataka o oboljelim osobama u pojedinim zemljama Europe, postoji i razlika u broju registriranih slučajeva u ove dvije skupine zemalja (EU i one koje nisu u EU-u), i kao posljedica toga odgovarajuće skrbi i preživljenja oboljelih osoba. Istraživanje je provedeno na 25 215 registriranih oboljelih osoba iz zemalja EU-a i 3 809 osoba iz zemalja koje nisu u EU-u. Matematičkim modeliranjem demografskih podataka proizišlo je da bi u zemljama koje nisu u EU-u trebalo biti čak 84% više registriranih slučajeva osoba oboljelih od CF-a. Naime, medijani

starosne dobi oboljelih osoba u zemljama EU-a i onima koje to nisu iznosili su 17,0 i 12,1 godina, proporcija oboljelih osoba starijih od 40 godina iznosila je 5% (EU) i 2% (ne-EU), a srednja dob preživljenja 16,3 (EU) i 4,9 (ne-EU) godina. Očito je, dakle, da se u zemljama EU-a CF dijagnosticira češće i ranije nego u zemljama koje nisu u EU-u, što piroduje boljem liječenju i sveopćoj boljoj skrbi oboljelih, a time i njihovom dužem životu. A koji je mogući razlog manjoj proporciji zabilježenih oboljelih osoba u zemljama koje nisu u EU-u, odnosno Republici Hrvatskoj, a u odnosu na zemlje EU-a? Je li to nepostojanje programa probira, nepravodobno prepoznavanje bolesti, veća smrtnost u dojenačkoj dobi?

Nadalje, u brojnim zemljama obavlja se i neonatalno testiranje na CF, što također pridonosi boljem poznavanju stvarno oboljelih u nekoj zemlji, ali i ranijem i kvalitetnijem liječenju i skrbi oboljelih osoba (22).

U Hrvatskoj je zabilježen manji postotak oboljelih od očekivanog, s obzirom na učestalost bolesti u zemljama našeg okruženja, što se povezuje s činjenicom da bolesnici s blažim oblicima bolesti „izmaknu“ dijagnozi, a zacijelo se mnogi i pogriješno ili kasno dijagnosticiraju. Vrlo dobar primjer je mala bolesnica (redni broj 8 u tablicama 1 i 2) koja se od dojenačke dobi (od 8. mjeseca života) liječi od malapsorpcijskog sindroma (bez biopsije sluznice) uvođenjem bezglutenske dijeta i Pregomina. Biopsija sluznice obavljena je tek kad su djevojčici bile 2,5 godine; nalaz je bio uredan. Tek nakon dodatnih šest mjeseci učinjen je znojni test koji je pokazao koncentraciju klorida od 90 mmol/L. Naknadnom genskom analizom dokazana je bialelna mutacija gena *CFTR* (Phe508del/Phe508del), čime je konačno potvrđena dijagnoza bolesti – cistična fibroza. Djevojčica ima promjene gastrointestinalnog sustava te poremećene enzime jetre i gušterače, a sad se javljaju i plućni simptomi. U rješenju ovog i sličnih slučajeva zacijelo bi pomogao novorođenački probir na CF (23).

Što se tiče genske analize valja naglasiti da je ona povezana s troškovima koje HZZO teško nadoknađuje bolnicama. Ipak, genska je analiza obavljena u sve djece, osim u dvomjesečne djevojčice koja je preminula. U četvero djece nije nađena niti jedna (na oba alela) od 36 najčešćih mutacija gena *CFTR*. U dvoje djece mutacija je pronađena na samo jed-

nom alelu. Vrlo je vjerojatno da ta djeca nose neku od rijetkih mutacija koje zahvaćaju gen *CFTR*, a koja se ne dokazuje primjenom INNO-LIPA *CFTR* 19 i *CFTR*17+Tn update (Innogenetics, Gent, Belgija). U takvim slučajevima (ili u slučajevima kad se roditelji već bolesnog djeteta odlučuju na novu trudnoću ili u slučaju kad bolesno dijete u odrasloj dobi treba postati roditelj) trebalo bi načiniti sekvenciranje cijeloga gena. Sekvenciranje gena *CFTR* ne provodi se u Hrvatskoj, pa se zato takva analiza radi vrlo rijetko (uzorak se na obradu šalje u inozemstvo), kao što je npr. bio slučaj s bolesnicima brojeva 4 i 5 u kojih je otkrivena mutacija 3849+1G->A.

U zaključku, bitno je pridržavati se dijagnostičkog postupka za cističnu fibrozu, koji je vrlo sličan onom u zemljama Europske unije, s obzirom na to da: a) epidemiološki podatci iz Hrvatske upućuju na to da se bolest prepoznaje rjeđe nego što je očekivano, b) je bolest važno otkriti što ranije, jer su tada bolesnike mogućnosti u smislu kakvoće i trajanja života bolje (24, 25); c) postoje i atipični i blagi oblici bolesti koji također zahtijevaju liječenje (26, 27); d) zbog ekonomskih razloga.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

Zahvala

Izrada rada potpomognuta je sredstvima projekta broj 098-0982464-2394 odobrenog od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH.

LITERATURA

1. Tješić-Drinković Du, Percl M, Tješić-Drinković Do, et al. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze - Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora. *Paediatr Croat.* 2004;48:141-5.
2. Hrvatski znanstvenostatistički ljetopis za godinu 2001. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2002.
3. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A. European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros.* 2010;9 (Suppl 2):S5-S21.
4. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes M, Bush A, editors. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Edward Arnold Ltd; 2007:21-45.
5. Mei-Zahav M, Durie P, Zielenski J, et al. The prevalence and clinical characteristics of cystic fibrosis in South Asian Canadian immigrants. *Arch Dis Child.* 2005;90:675-9.
6. Knežević J, Tanacković G, Matijević T, Barišić I, Pavelić J. The analysis of cystic fibrosis gene mutations and associated haplotypes in the Croatian population. *Genet Testing.* 2007;11:133-8.

7. Simmonds NJ, Cullinan P, Fodson ME. Growing old with cystic fibrosis – The characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Resp Med.* 2009; 103:629-35.
8. 2011 Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fybrosis Foundation Registry 2009 Annual data report. Bethesda, MD. <http://www.cff.org/Uploade files/research/Clinical Research/Patient -Registry-Report-2009.pdf>
9. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantattion, and miscel-lanea. *J Cyst Firbos.* 2011;10:71-85.
10. Bombieri C, Claustres M, DeBoeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011;10 (Suppl 2):S86-102.
11. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. *Rhinology.* 2011;49:347-55.
12. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Eng J Med.* 2002; 347:401-7.
13. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Eng J Med.* 2002;347:439-42.
14. Massie RJ, Poplawski N, Wilcken B, Goldblatt J, Byrnes C, Robertson C. Intron-8 polythymidine sequence in Australasian individuals with CF mutations R117H and R117C. *Eur Respir J.* 2001;17: 1195-200.
15. Motulsky H. Intuitive statistics. 1sted. New York: Oxford University Press; 1995.
16. GraphPad Software, San Diego, CA, USA. <http://www.graphpad.com/>
17. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek M Jr, Mehta A. European Registry Working Group; Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet.* 2010;375:1007-13.
18. Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. *Epidemiol Prev.* 2003;27:91-6.
19. http://www.google.hr/#hl=hr&sugexp=frgbl&gs_nf=1&pq=cystic fibrosis patients registry&cp=41&gs_id=li&x
20. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/UK_CF_Registry_Annual_Data_Report_2007.pdf
21. http://www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/CPDR_ReportE.pdf
22. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros.* 2009;9:75-83.
23. Tješić-Drinković Do, Grizelj R, Tješić-Drinković Du i sur. Značenje novorođenčadkog probira na cističnu fibrozu. *Gynecol Perinatol.* 2006;15:37-43.
24. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:51-65.
25. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J.* 2001;18: 306-15.
26. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med.* 2002;347:401-7.
27. Bush A, Wallis C. Time to think again. Cystic fibrosis is not an „all or none“ disease. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:139-44.

Summary

CYSTIC FIBROSIS AT SPLIT UNIVERSITY HOSPITAL CENTER 1990-2010: CLINICAL CHARACTERISTICS

V. Bulajić, N. Pavlov, A. Pranić Kragić, R. Despot, J. Pavelić, V. Čulić

Objective is to determine the number of children with cystic fibrosis treated during the 1990-2010 period at Split University Hospital Center, and to demonstrate the relationship of disease occurrence, severity of symptoms, survival rates and results of molecular genetic testing. The analysis included 14 children with confirmed diagnosis of cystic fibrosis, all based on the following diagnostic criteria: presence of elevated chloride in sweat, gastrointestinal symptoms with or without pulmonary symptoms, and molecular genetic analysis. Data were obtained by examining medical records from Department of Pediatrics, Split University Hospital Center. Estimation of survival was calculated by Kaplan-Mayer mathematical method. The most commonly reported symptom was chronic bronchitis that appeared either alone or associated with gastrointestinal symptoms. In all affected children, we found elevated concentration of chloride in sweat. Genetic analysis was done in 13 children. Five children had Phe508del mutation (Phe508del/Phe508del) on both alleles, two children had Phe508del mutation (one allele) in association with splice site mutation 3849 +1 G-> in the second allele, and another two children had monoallelic Phe508del mutation. Four children had none of the 36 most commonly diagnosed mutations that occur in the CFTR gene in European population. Average survival of our patients is 132 months (11 years). In comparison with other regions of Europe, cystic fibrosis is not frequently diagnosed either in Dalmatia or in other regions of Croatia. We think that there are many undetected cases with atypical symptoms, as well as incorrect or late diagnoses. Milder forms of disease evade diagnosis as chronic bronchitis, rhinitis, nasal polyps, and sterility in men.

Descriptors: CYSTIC FIBROSIS – classification, complications, diagnosis, genetics; EUROPE; CROATIA

Primljeno/Received: 27. 3. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 31. 10. 2012.