

## OSOBITOSTI CISTIČNE FIBROZE U ADOLESCENTNOJ I ODRASLOJ DOBI

DORIAN TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ<sup>1,2</sup>, LANA OMERZA<sup>2</sup>, DUŠKA TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ<sup>1,2</sup>, JADRANKA KELEČIĆ<sup>2</sup>, DRAGO ČALET<sup>2</sup>

*Životni vijek bolesnika sa cističnom fibrozom stalno se pomalo produžuje zahvaljujući medicinskim spoznajama i njihovoj implementaciji u praksi. Mnogo je napretka učinjeno u liječenju plućne bolesti pa zato raste broj adolescenata i odraslih bolesnika. Uslijed dužeg životnog vijeka mijenjaju se epidemiološki pokazatelji bolesti i uočava se sve više komplikacija bolesti na drugim organskim sistemima. Stoga strategija za daljnje poboljšanje kvalitete života i životnog vijeka bolesnika sa cističnom fibrozom mora uključiti i preventivno djelovanje kako bi se izbjegle ili odgodile komplikacije u kasnijoj dobi.*

Deskriptori: CISTIČNA FIBROZA, ADOLESCENCIJA, ODRASLA DOB

## Skrćenice:

CF - cistična fibroza (CF, od eng. cystic fibrosis); CFTR - transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (CFTR, od eng. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); CFRD - dijabetes povezan sa cističnom fibrozom (CFRD - cystic fibrosis related diabetes)

Cistična fibroza (CF) je autosomno-recesivno nasljedna multisistemska bolest koja zahvaća brojne epitelne organe, a osobito egzokrine žlijezde. Prije sedamdeset godina bolesnici su umirali u prvoj godini života većinom od malapsorpcije i proljeva (1). Danas bolesnici doživljavaju drugo i treće desetljeće, a životni vijek određen je kroničnom plućnom bolesti (2).

Napredak u dužini života bolesnika posljedica je mnogobrojnih intervencija u toku same bolesti. Napravljen je napredak u dijagnostici CF te u uvođenju novorođenačkog probira (3). Poboljšanja je nutricionalna kontrola bolesti, a sa strane dišnog puta liječenje infekcije, inflamacije i poremećaja klirensa (4-8). Moguće je djelovati na intracelularna zbivanja te potaknuti, korigirati ili potencirati sinte-

zu mutiranog CFTR-a (CFTR od eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (9, 10). U završnoj fazi plućne bolesti dostupna je i transplantacija pluća (11). U implementaciji spoznaja i terapijskih mogućnosti značajnu ulogu imalo je osnivanje specijaliziranih centara za CF (12).

Iako je životni vijek pomaknut iz dječje dobi u dob odraslih, bolesnici su i dalje suočeni s obiljem terapijskih potreba, a njihovi liječnici s novom patologijom. Izazov predstavlja prepoznavanje novih manifestacija i komplikacija bolesti kao i samo provođenje liječenja. Poseban, sve više prisutan problem u liječenju bolesnika s CF postaje problem ekonomske održivosti terapije.

Cilj ovog prikaza je iznijeti epidemiološke i kliničke specifičnosti CF, kao posljedice produženog životnog vijeka, koje susrećemo sve češće u periodu adolescencije i odrasle dobi bolesnika.

## Epidemiologija CF

Unatoč dijagnostičkih kriterija (13), dijagnoza CF nije uvijek laka, pogotovo u adolescentnoj i odrasloj dobi, kada se bolest može prezentirati varijabilnim fenotipom (14, 15). Bolesnike načelno razlikujemo prema prezentaciji bolesti koja može biti tipična ili atipična. Tipič-

na manifestacija obilježena je insuficijencijom gušterače, malnutricijom i kroničnim plućnim promjenama. Bolest se uglavnom prepoznaje rano tokom života, a dijagnostika je uglavnom jednostavna. Atipične forme bolesti obično su praćene održanom funkcijom gušterače, blagog su kliničkog toka, 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 sistemu. Takve manifestacije označujemo kao bolesti s poremećajem CFTR funkcije (eng. *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).

Opažanja u raznim studijama te u registrima zemljama Amerike i Europe potvrđuju produženje životnog vijeka bolesnika s CF. Razlike u preživljavanju bolesnika koje su ranije postojale između pojedinih zemalja slične zdravstvene skrbi danas se gube. Ostaju razlike između razvijenih zemalja u odnosu na

sredine sa smanjenom zdravstvenom potrošnjom (18).

Zadnjih decenija djeca rođena s CF većinom doživljavaju odraslu dob, što predstavlja značajan napredak budući se je CF dugo smatrala isključivo patologijom dječje dobi. Sve češće smo svjedoci paradoksa, odnosno činjenice da u nekim sredinama ima više bolesnika u odrasloj nego u dječjoj dobi. Danas rođena djeca s CF mogu očekivati medijan preživljavanja od 50 godina (19).

Podaci iz američkog registra bolesnika s CF pokazuju da je od 1982. do 2007. god. broj odraslih bolesnika u porastu, od 27 na 56% (20). Slična opažanja su i u registrima bolesnika od Australije do Kanade (2, 21-23). Ilustrativni su podaci, iz kanadskog registra bolesnika, iz kojih je vidljivo da je od 2002. god. medijan preživljavanja od 37,3 povećan na 47,7% (22). Porast broja odraslih bolesnika zapažen je i u Hrvatskoj gdje odrasli bolesnici 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 bolesti kao glavnim uzrokom smrti (21).

Transplantacija pluća predstavlja zadnji terapijski postupak u završnoj fazi plućne bolesti. Odnos učinjenih transplantacija prema smrtnom ishodu od CF je različit, a kreće se od 0,17:1 u UK, 0,37:1 u SAD, 0,68:1 u Australiji te 0,91:1 u Kanadi (20-22). Važno je naglasiti da transplantaciju pluća u CF ne treba doživljavati izlječenjem, nego prelazom u jedno drugo medicinsko stanje u kojem su drugi organski sistemi jednako dalje zahvaćeni bolešću kao i prije transplantacije. Interesantno je opažanje da unatoč povećanju broja transplantacije pluća ukupno trajanje životnog vijeka bolesnika s CF nije značajnije promijenjeno. To opažanje ukazuje da je zdravstvena skrb u pretransplantacijskom periodu i dalje od presudnog utjecaja na dužinu i kvalitetu života bolesnika.

Epidemiološke i kliničke karakteristike adolescentne i odrasle dobi

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

Općenito se smatra da strukturu bolesnika s duljim preživljavanjem čine bolesnici s blažom kliničkom slikom, bolesnici kojima je bolest dijagnosticirana u kasnijoj dobi te bolesnici podvrgnuti transplantaciji pluća. Od kada je genetsko testiranje postalo dostupnije dijagnoza CF u adultnoj 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 životnom vijekom učinila je donekle upitnom studija bolesnika koji nisu bili podvrgnuti transplantaciji pluća, a bili su stariji od 40 godina (25-27). Rezultati te studije su pokazali da je kod 28% bolesnika CF dijagnosticirana 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 "blagu" 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 bolesnika iznad 40 god. (27). Ta opažanja ukazuju da i neki drugi čimbenici utječu na dužinu preživljavanja te da oni nužno ne moraju ovisiti o CFTR funkciji (28).

Podaci iz pet velikih CF centara 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% p.v. uz pad vrijednosti za 0,4%

godišnje do 55 godine života (29). Kod tih bolesnika je i kronična infekcija dišnog puta česta, a u kolonizaciji prevladava *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 dobnoj 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 stalan pad preživljavanja do 60 godina sa stopom smrtnosti od 3,4% godišnje (29).

U praćenju bolesnika s CF nastoji se prepoznati pokazatelje koji bi bili udruženi s dužim životnim vijekom. U toj namjeri posebno su analizirani bolesnici u periodu prelaska iz pedijatrijske u odraslu dob (28). Pokazatelji koji su bili udruženi s dužim preživljavanjem bili su kasno postavljena dijagnoza, odsutnost respiratornih infekcija, uredna bazalna plućna funkcija te dobri parametri uhranjenosti. Učestalo izostajanje iz škole zbog bolesti, češće uzimanje antibiotika te pojava pneumotoraksa bili su povezani s kraćim životnim vijekom (28).

Uvidom u sve veći broj bolesnika adolescentne i 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 (30). Analiza ishoda bolesti u Europi, između bolesnika iz Europske unije i zemalja izvan Europske unije, je pokazala da postoje značajne razlike u zastupljenosti bolesnika u dobi između 18-40 godina (42% vs 26%) i u skupini bolesnika iznad 40 godina (5% vs 2%) (18).

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 pre-

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
<sup>2</sup>Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Dorian Tješić-Drinković  
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
E-mail: dorian.td@post.t-com.hr

življavanja po spolu uglavnom pokazuju da ženski spol ima lošiji ishod u odnosu na muški (31, 32).

#### Izvan plućne komplikacije

Što bolesnici s CF žive duže uz plućne komplikacije sve više dolaze do izražaja i komplikacije na drugim organskim sistemima. Iako ne postoje strogo specifične komplikacije za stariju dob, pojava komplikacija značajno se može razlikovati ovisno o dobi. Mnoge manifestacije CF prisutne se 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 ali i komplikacije drugih organa zahvaćenih CF (33).

#### Pankreatitis

Kao komplikacija 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 kanalima gušterače uslijed poremećaja CFTR funkcije. Kod blagih mutacija s održanom funkcijom gušterače mogu se javljati povremene opstrukcije izvodnih kanalića uz upalu u sačuvanim dijelovima gušterače (34).

Pankreatitis u ukupnoj populaciji bolesnika nije čest (1,2-4%), dok je u bolesnika s očuvanom funkcijom gušterače značajno češći (10-14%) (35). Zahvaćeni bolesnici su obično starije dobi s blagim mutacijama i lakšom formom bolesti s blažim respiratornim simptomima (36). Recidivirajući pankreatitisi kod tih bolesnika mogu uzrokovati daljnju destrukciju ostatnog tkiva gušterače uz pojavu njene insuficijencije (35).

#### Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom

Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom, (CFRD, prema eng. *CF-related diabetes*) je klinički entitet s karakteristikama tipa I i tipa II dijabetesa melitusa. Manjak inzulina posljedica je fibroznih promjena i masne infiltracije gušterače.

Raspon poremećaja CFRD je od poremećenog metabolizma ugljikohidrata do CFRD sa ili bez hiperglikemije natašte. Na ekspresiju CFRD mogu utjecati upalna i infektivna zbivanja te poremećaji apsorpcije i motiliteta gastrointestinalnog trakta (37, 38).

Prevalencija CFRD ovisi o dobi koja predstavlja značajan rizični čimbenik. Smatra se da je prevalencija CFRD-a u dobi od 6-10 godina 2-3%, u dobi od 11-17 godina 5-10% te da se u ranoj odrasloj dobi od 18 do 24 godine kreće od 13,5-17,5%. Kod bolesnika iznad 40 godina prevalencija je i viša, od 27-52%, a CFRD se u toj dobi i češće javlja (20, 22, 23). Osim dobi postoje i drugi čimbenici koji utječu na učestalosti pojave CFRD-a kao što su lošije stanje plućne funkcije, 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 liječenjem može utjecati na poboljšanje plućne funkcije i uhranjenosti (39). Prema postojećim preporukama osim praćenja simptoma koji bi ukazivali na razvoj dijabetesa jednom godišnje treba ispitati i tolerancija glukoze, posebno od adolescentne dobi (39).

Dugotrajna bolesti uz lošu kontrolu CFRD-a popraćena je pojavom mikrovaskularnih komplikacija od dijabetičke retinopatije, neuropatije te mikroalbuminurije kao posljedice nefropatije (37, 38). Navedene komplikacije posebno su prisutne u starijoj populaciji bolesnika uslijed 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 (39).

#### Poremećaj metabolizma kostiju u CF

Poremećaj metabolizma kosti je čest kod CF. Meta-analiza studija koje su se bavile ispitivanjem bolesti kostiju kod CF pokazuju da je prevalencija osteoporoze u odrasloj dobi bolesnika oko 23,5%, a osteopenije oko 38% (40).

Razlog za nastanak koštanih promjena je višestruk. Gastrointestinalni poremećaji od malnutricije, poremećene apsorpcije vitamina i kalcija ali i pojačanog izlučivanja kalcija iz probavnog trakta predstavljaju osnovne patogenetske mehanizme. Dodatnom sniženju kalcija doprinose kronična infekcija i upalne promjene u plućima uz povećanu aktivnosti citokima kao i hormonalni poremećaj kao što su niže vrijednostima inzulinu-sličnog faktora rasta (*insulin-like growth factor*) i pojava zakašnjelog puberteta (hipogonadizma). Češće propisivanje kortikosteroida u toku liječenja dodatno uzrokuje gubitak koštane mase (41).

Posljedice koštanih promjena su učestalije frakture kostiju u usporedbi sa zdravim vršnjacima istog spola kao i pogoršanje plućne funkcije zbog ograničenja u provođenju fizikalne terapije. Uznapredovale promjene na kralježnici, kifoza, dodatno doprinose smanjenoj plućnoj funkciji zbog restriktivnih promjenama na plućima (41).

#### Urinarna inkontinencija

Urinarna inkontinencija opisuje nevoljko curenje urina u stanjima kašlja, smijeha ili tokom fizioterapije. Javlja se često uz plućna pogoršanja kada ometa provođenje fizikalne terapije. Inkontinencija je nedovoljno registrirana, češća je kod žena te se često taji zbog neugodnosti. Podaci o prevalenciji kreću se od 30-74% pa i više, a u žena iznad 35 godina prisutna je 80-100%. U cilju kontrole inkontinencije i poboljšanja kvalitete života važno je prepoznavanje smetnje te provođenje edukacije koja se sastoji u jačanju zdjelice muskulature (42, 43).

#### Maligne bolesti i CF

Povećani rizik za maligne bolesti prisutan je kod bolesnika s CF. Standardizirani omjer incidencije za maligne bolesti probavnog trakta u bolesnika s CF 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 tokom života ti se rizici i povećavaju (44).

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. Tako je srednja dob bolesnika s CF i malignom bolesti  $32,2 \pm 12$  god., za razliku od  $58 \pm 14,3$  godina u općoj populaciji bijelaca (45). Kod CF je osim za malignu bolest probavnog trakta povećan i rizik za malignu bolest općenito (46). Veća incidencija karcinoma štitnjače, bubrega, limfoma i kože povezuje se sa izloženošću zračenju tokom života bolesnika s CF pa se zračenje, a pogotovo ponavljanje CT pluća, provodi uz veći oprez nego ranije (47).

Djeca sa simptomima nenapredovanja imaju povećan rizik za pojavu gastrointestinalne maligne bolesti. I sama mutacija CFTR gena može utjecati na nastanak maligne bolesti probavnog trakta, pa homozigoti za F508del mutaciju imaju povećan rizik u odnosu na složene F508del heterozigote i druge mutacije (44).

Transplantirani bolesnici također imaju povećan rizik prema malignitetu, ponajviše prema malignim bolestima probavnog trakta i limfomima, što se povezuje sa imunosupresijskom terapijom (44).

#### Makrovaskularne promjene

Duži životni vijek bolesnika s CF 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 s CF ili se je tek povremeno susretala nakon transplantacije pluća (48).

Ispitivanja odraslih bolesnika s CF su ustanovila da se i kod njih javljaju vaskularne promjene, i to ranije nego što bi se očekivalo za njihovu kronološku dob (49). Promijenjena arterijska elastičnost može se naći rano i bez drugih vidljivih rizika za koronarnu arterijsku bolest (50). Razlozi takve relativno rane pojavnosti za sada nisu sasvim jasni ali se smatra da genetska predispozicija zajedno sa dobi bolesnika ima važnu ulogu.

#### Komplikacije terapije

Kako je produžen životni vijek tako je za očekivati da kumulativni utjecaji terapije postanu sve više uzrokom komplikacija kod bolesnika. Akutno bubrežno oštećenje, kao posljedice nefrotoksičnosti aminoglikozida, postalo je sve češće kao i subklinička oštećenja bubrega s razvojem kronične bubrežne bolesti. Kako glomerularna funkcija tokom života i inače opada za očekivati je starenjem bolesnika porast bubrežnih komplikacija (51). Također porast sekundarne nefropatije prati upotrebu linezolidna kao što otovestibularna toksičnost prati upotrebu aminoglikozida (52).

#### Psihološko-socijalna problematika

Pomisao na CF prvenstveno potiče razmišljanje o mogućnostima dijagnostike i liječenja, a rjeđe promišljamo o tome što znači živjeti s CF. Odrastanjem svaka kronična bolest popraćena je medicinskim ali i psihološkim i sociološkim teškoćama. S njima se prvenstveno suočava bolesnik ali i njegova obitelj, a u konačnici ti problemi pokazuju odnos društvene zajednice prema kroničnim bolesnicima.

Odrastanjem, u adolescenciji i odrasloj dobi, bolesnici uspostavljaju veći stupanj socijalne integracije i veći stupanj psihološke sigurnosti. Prema dostupnim podacima iz registara oko 70% odraslih bolesnika je zaposleno ili nastavlja sa svojim školovanjem, dok svega 5-15% bolesnika nije za to sposobno (22, 23). Sve više bolesnika pokazuje interes za formiranje obitelji, pa je prema podacima 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 trudnoća unatoč riziku za češćim medicinskim intervencijama i komplikacijama osnovne bolesti, a podaci pokazuju da se je broj trudnoća četverostručio u periodu od 1986. do 2004. god. (53). Ipak, u okolnostima gdje jedan roditelj boluje od CF, treba uvijek voditi računa i o činjenici da će dijete iz takvog braka ostati vjerojatno prerano bez jednog od roditelja.

Iako je životni vijek bolesnika s CF duži, njihov svakodnevni život opterećen je potrebom za odvajanjem značajnog vremena za provođenje terapije. Računa se da bolesnik dnevno na terapiju utroši oko 108 min (54). Potrebno vrijeme za terapiju kao i potrebna financijska sredstava za provođenje terapije tokom života predstavlja značajno opterećuju za bolesnika ali ali i čitavu obitelj. Ti problemi naročito dolaze do izražaja u periodu adolescencije i rane odrasle dobi kada se nastoji nastaviti školovanje, naći zaposlenje ili osnovati obitelj.

Sva opterećenja koja prate bolesnika s kroničnom bolesti utječu i na njegovu psihološku stabilnost. Depresije i anksioznosti učestalije su kod bolesnika s CF u periodu adolescencije i odrasle dobi za više od 30% u odnosu na opću populaciju vršnjaka. Starenjem i napredovanjem, posebno plućne bolesti, psihološki problemi postaju i sve veći (55).

#### Zaključak

Životni vijek bolesnika s CF je zahvaljujući napretku medicine zadnjih desetljeća značajno produžen. Sve je veći broj bolesnika koji ulaze ili će biti u četvrttoj ili u petoj dekadi životnog vijeka, a populacija odraslih bolesnika već je i danas u nekim zemljama nadmašila populaciju djece.

Praćenjem adolescenata i bolesnika starije dobi upoznajemo manifestacije i komplikacije bolesti koje ranije nismo susretali. Uočavajući i učeći o manifestacijama bolesti koje se prisutne u kasnijoj dobi možemo u ranoj dobi bolesnika djelovati na njihovoj prevenciji ili odgoditi njihovu pojavu te na taj način poboljšali kvalitetu i u konačnici dužinu životnog vijeka bolesnika s CF. Ujedno ti podaci mogu biti korisni u planiranju i organizaciji medicinske skrbi za takve bolesnike.

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

#### LITERATURA

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease; a clinical pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-89.

2. Cystic Fibrosis Trust UK. CF Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Trust: London, 2009.
3. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC 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.
4. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Design, Development and Therapy* 2012; 6: 151-61.
5. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J. Nutrition in patients with CF: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002; 2: 51-75.
6. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009; 54: 595-605.
7. Anderson P. Emerging therapies in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 177-85.
8. 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.
9. Barrett PM, Alagely A, Topol EJ. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. *Human Molecular Genetics*, 2012; 2: 66-71.
10. 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.
11. Adler FR, Aurora P, Barker DH, Barr ML et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (8): 619-33.
12. 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.
13. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
14. Castellani C, Cuppens H, Macek JrM, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 79-196.
15. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 117-33.
16. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylo, C, Cuppens H, Dodge J et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
17. Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I 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.
18. 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: 1007-13.
19. 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.
20. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation: Bethesda, USA, 2008.
21. Cystic Fibrosis in Australia 11th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Cystic Fibrosis in Australia: Sydney, Australia, 2008.
22. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2007. Canadian Cystic Fibrosis Foundation: Toronto, Canada, 2007.
23. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Trust: London, UK, 2008.
24. T-Drinković D, Tješić-D D, Kelečić J, Votava-Raić A. Data from the Croatian CF Registry. *J Cyst Fibrosis* 2008; 7: 115.
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.
26. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 513-8.
27. Simmonds NJ, Cullinan P, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis - the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629-35.
28. 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.
29. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B 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.
30. 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.
31. Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 631-6.
32. Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1656-60.
33. Morton J, Glanville AR. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 559-68.
34. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynski M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 157-60.
35. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-64.
36. 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.
37. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1056-61.
38. 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.
39. 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.
40. Paccou J, Zeboulon N, Combescurie 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.
41. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888-96.
42. Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, Sawyer SM. Urinary incontinence in female adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 110: 22.
43. 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.
44. 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.
45. Neglia JP, Wielinski CL, Warwick WJ. Cancer risk among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 119: 764-6.
46. 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.
47. 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.
48. Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherwood M, Dupuis A et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 24-8.
49. 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.
50. Laurent S, Cockcroft J, Van Borte L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
51. 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* 2005; 39: 15-20.
52. Cheng AG, Johnston PR, Luz J, Uluer A, Fligor B, Licameli GR et al. Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 86-90.
53. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med* 2007; 28: 433-43.
54. 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.
55. 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.

### Summary

#### CHARACTERISTICS OF CYSTIC FIBROSIS IN ADOLESCENCY AND ADULTHOOD

Do. Tješić-Drinković, L. Omerza, Du. Tješić-Drinković, J. Kelečić, D. Čaleta

*Improvement in medical care for individuals with cystic fibrosis has resulted in dramatic improvement in survival. However, improved survival brings new challenges for the cystic fibrosis patients. With an increasing number of patients surviving into adolescent and adult age the impact of nutritional compromise and chronic inflammation on other organ systems become increasingly manifest. The potential long-term effect of medical interventions and therapies in early life which aim to avoid or delay complications that occur at a later age should be considered as a part of strategies with impact on quality of life and long vitality of patients.*

Descriptors: CYSTIC FIBROSIS, ADOLESCENCY, ADULTHOOD

Primljeno/Received: 11. 3. 2014.  
Prihvaćeno/Accepted: 24. 3. 2014.