

GENETSKA PODLOGA RIJETKIH PLUĆNIH BOLESTI U DJECE

SRĐAN BANAC*

Klinička prezentacija neke rijetke plućne bolesti u djece može biti ograničena na pluća ili su simptomi i znakovi plućne bolesti samo sastavni dio kliničke slike neke sistemske bolesti ili sindroma. Većina rijetkih plućnih bolesti ima genetsku podlogu i većinom se prezentiraju kod rođenja ili tijekom djetinjstva. U takvih rijetkih bolesnika suvremena dostignuća u otkrivanju gena, njihovih lokusa i mutacija postaju ključna za pravovremeno donošenje i potvrdu dijagnoze bolesti što je preduvjet za čim ranije uvođenje odgovarajućeg liječenja, a time i poboljšanja ishoda bolesti. Genetske pretrage, kao relativno neinvazivne dijagnostičke metode, mogu u nekim rijetkim plućnim bolestima olakšati i ubrzati donošenje ispravne dijagnoze kao što je to slučaj u djece s prirođenim deficitom sinteze surfaktantnih proteina ili u djece s primarnom cilijarnom diskinezijom. U djece s cističnom fibrozom genetska analiza više nije samo dijagnostički postupak nego njeni rezultati mogu imati i svoje terapijske implikacije.

Deskriptori: DIJETE, GENETIKA, PLUĆA, RIJETKE BOLESTI

Skraćenice:

CF = cistična fibroza; CFTR = transmembranski regulator vodljivosti u cističnoj fibrozi (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); TGF- β = transformirajući faktor rasta-beta (engl. transforming growth factor-beta); MBL = manoza vezujući lektin (engl. mannose-binding lectin); DNAH = dineinski aksonemalni teški lanac (engl. dynein axonemal heavy chain); DNAI = dineinski aksonemalni intermedijarni lanac (engl. dynein axonemal intermediate chain); PCD = primarna cilijarna diskinezija; PID = primar-

na imunodeficijencija; SP-B = surfaktantni protein B; SP-C = surfaktantni protein C; TEF = traheoezofagealna fistula

UVOD

U europskom okruženju rijetke bolesti definiraju se kao one čija je učestalost manja od jednog bolesnika na 2000 osoba. Takvih je otprilike 6000 bolesti uključujući dobro definirane entitete, sindrome i anomalije. Zahvaćenost pluća u rijetkim bolestima može se dešavati u različitim kontekstima. Klinička prezentacija neke rijetke plućne bolesti može biti ograničena isključivo na pluća ili je problematika pluća samo jedna od manifestacija kakve rijetke složene sistemske bolesti ili sindroma. Iako se rijetke plućne bolesti javljaju sporadično, većina njih, gotovo 80% imaju genetsku podlogu i većinom se prezentiraju po

*Klinika za pedijatriju KBC Rijeka
Katedra za pedijatriju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: srdan.banac@medri.uniri.hr

Rad preuzet iz:
Paediatr Croat. 2016; 60 (Supl 1): 18-23.

rođenju ili tijekom djetinjstva (1). Čitav niz citogenetičkih poremećaja, monogenских bolesti i nasljednih grešaka metabolizma mogu se odraziti poremećajima građe i funkcije pluća. Razvoj sve boljih tehnika molekularne biologije doveo je do velikog napretka u otkrivanju gena, njihovih lokusa i mutacija koje povezuje s etiopatogene- nezom tih bolesti. Istovremeno poboljšane su i mogućnosti njihovog liječenja. Stoga, u takvih rijetkih bolesnika sve je veća stručna obveza pravovremeno prepoznati simptome i znakove plućne bolesti kako bi se čim prije potvrdila dijagnoza, započelo odgovarajuće liječenje i time poboljšao ishod bolesti (2).

Usprkos sve većim dostignućima u dijagnostici i liječenju rijetkih bolesti djece ostvarenih zadnjih desetljeća mnogi problemi ostaju. Većina liječnika, bez obzira na kojoj razini zdravstvene zaštite djece djeluju, nemaju iskustva s tim bolestima. Zakašnjelo prepoznavanje simptoma i znaka bolesti dovodi do odgođenog postavljanja dijagnoze i nezadovoljstva bolesnika i njihovih roditelja. S obzirom da se uvijek radi o malom apsolutnom broju bolesnika po pojedinoj bolesti financijska sredstva za pokretanje kliničkih istraživanja i razvoj novih lijekova redovito su ograničena. Troškovi liječenja većine rijetkih bolesti vrlo su visoki (3).

U ovom pregledu prikazani su genetski aspekti rijetkih ozbiljnih plućnih bolesti u djece. Poznavanje genetske podloge u nekima od njih važno je za brzo i pouzdano postavljanje konačne dijagnoze.

BRONHIKTAZIJE

Bronhiektazije, kao patološko anatomski pojam, podrazumijevaju destruktiju stijenke bronha i bronhiola s posljedičnim proširenjem njihovog lumena i nakupljanjem upalnog gnojnog sekreta u stanjima kronične plućne infekcije. Povišeno gledajući, uvođenje i sustavno pro-

vođenje aktivne imunizacije, kao i široko dostupna antibiotska terapija, učinili su nekada značajne infektivne bolesti: hripavac, ospice, tuberkulozu i teške upale pluća, potpuno minornim uzrokom bronhiektazija. Cistična fibroza (CF), kao monogenска bolest, danas je najčešći uzrok bronhiektazija u djece. U bolesnika s bronhiektazijama koji pak nemaju cističnu fibrozu njih oko dvije trećine također u podlozi mogu imati genetski poremećaj, najčešće u sklopu primarne cilijarne diskinezije (PCD) ili u sklopu neke od primarnih imunodeficijencija (PID). U odrasloj dobi bronhiektazije se mogu pojaviti u sklopu kliničke prezentacije sistemskih bolesti kao što su kronična upalna bolest crijeva i reumatoidni artritis. Prema tome, u kliničkoj obradi djeteta s nejasnom podlogom bronhiektazija genetske studije mogu dovesti do otkrivanja etiologije istih i usmjeriti liječenje u pravom smjeru (4).

CISTIČNA FIBROZA

CF sistemska je bolest uzrokovana velikim brojem mutacija CFTR-gena (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*) lociranog na dugom kraku 7. kromosoma. Do sada je otkriveno više od 1500 patogenih mutacija CFTR-gena koje, ovisno o klasi mutacije, za posljedicu mogu imati čitav spektar mogućih poremećaja - od potpune nemogućnosti sinteze CFTR-proteina do sinteze istoga s poremećenom građom i funkcijom. U zdravih ljudi CFTR-protein nije samo regulator membranskih kloridnih kanala nego sudjeluje i u regulaciji transporta iona natrija, bikarbonata i drugih kloridnih kanala. Odsustvo ili poremećena funkcija CFTR-proteina u bolesnika koji pate od CF definitivno je prepoznata kao etiološka podloga bolesti na staničnoj razini, i njome se može tumačiti većina, ali ne i sve organske disfunkcije u toj bolesti.

Plućna komponenta bolesti prisutna je kod gotovo svih bolesnika koji pate od

CF. Obilježena je u konačnici progresivnim razvojem kronične respiratorne insuficijencije koja je glavni uzrok skraćanja životne dobi tih bolesnika. Iako težina plućnih manifestacija dobro korelira s nekim mutacijama CFTR-gena uglavnom se pokazalo da većina genotipova CFTR nije dobar prediktor stanja plućne funkcije. Izgleda da na konačnu kliničku manifestaciju plućne bolesti u bolesnika s CF osim tipa mutacije CFTR-gena utječu i neki drugi čimbenici kao što su modificirajući geni i faktori okoliša (5). Varijante modificirajućih gena za TGF- β 1 (engl. *transforming growth factor-beta 1*) i za MBL2 (engl. *mannose-binding lectin 2*) negativno utječu na težinu i kliničke manifestacije bolesti, bez utjecaja na CFTR-gen, u čak 20% bolesnika. TGF- β 1 snažan je supresor aktivacije T limfocita i može smanjiti proliferaciju T limfocita kao i produkciju citokina. Studija koja je obuhvatila 808 ispitanika, sve homozigota za CFTR mutaciju deltaF508, pokazala je da su određeni polimorfizmi gena koji kodiraju TGF- β 1 bili povezani s težom kliničkom slikom plućne komponente CF. MBL2 važna je komponenta sustava komplementa i njen deficit povećava rizik od piogenih infekcija. U bolesnika koji pate od CF određene genetske varijante MBL2 povezuju se sa smanjenom plućnom funkcijom, s povećanjem rizika za kroničnu infekciju bakterijama kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Burkholderia cepacia*, i s ranijim smrtnim ishodom (6).

Nova grupa lijekova u razvoju, tzv. CFTR modulatori i pojačivači, može dijelom korigirati podliježući genski defekt modificirajući funkciju CFTR-proteina. S obzirom da terapijski učinak CFTR modulatora ovisi o individualnom defektu funkcije CFTR-proteina za terapijski odabir bolesnika neophodno je poznavati genotip na oba alela CFTR-gena. Primjer CFTR modulatora je lijek ivacaftor čiji se učinak očituje u poboljšanju plućne funkcije i u smanjenju respiratornih simptoma i egzacerbacija plućne komponente bolesti

u bolesnika s CF koji barem na jednom alelu imaju CFTR mutaciju G551D. Rezultati istraživanja aktivnosti ivacaftora vršenih *in vitro* pokazuju da lijek u određenoj mjeri pojačava funkciju još nekih mutacija CFTR-gena (7). Prema tome, rezultati genske analize CFTR-proteina ne služe više samo u dijagnostici CF nego imaju sve veće implikacije i u individualiziranom terapijskom pristupu bolesnicima.

PRIMARNA CILIJARNA DISKINEZIJA

PCD obilježena je abnormalnom strukturom i funkcijom respiratornih cilija što za posljedicu ima poremećeni mukocilijarni klirens, poremećenu pokretljivost spermija i ponekad inverzni položaj visceralnih organa. Poremećaj može zahvatiti različite strukture cilija tako da i njihova funkcija može biti različito pogođena - od potpune nepokretljivosti do slabije i nesinkrone gibljivosti što rezultira širokim spektrom težine kliničke prezentacije bolesnika. Respiratorna problematika u bolesnika s PCD posljedica je nakupljanja sekreta u dišnim putovima koji često sadrži bakterije i alergene i dovodi do kronične upale i ponavljajućih infekcija gornjih i donjih dišnih putova. Potonje često izazivaju razvoj bronhiektazija. Kartagenerov sindrom (bronhiektazije, kronični sinusitis, *situs viscerum inversus*) smatra se najtežim oblikom kliničke ekspresije bolesti i od njege pati oko 40-50% svih bolesnika s dijagnosticiranom PCD. Sve bolje poznavanje patofiziološke podloge poremećaja građe i funkcije cilija dovelo je do toga da se pojam "Kartagenerov sindrom" sve više napušta i takvi bolesnici danas nose dijagnozu "PCD s pridruženim *situs viscerum inversus*". Prisutno je opće uvjerenje prema kojemu određeni udio bolesnika koji imaju blažu kliničku sliku PCD i nemaju inverzni položaj visceralnih organa vjerojatno ostaju neprepoznati. Medijan dobi pri kojoj se u Europi postavlja dijagnoza PCD iznosi 5,3 godine. Dijagnoza se značajno

prije postavlja u djece s PCD koja imaju situs viscerum inversus (medijan dobi 3,5 godine) nego u one koja ga nemaju (medijan dobi 5,8 godina) (8).

Izračuni incidencije PCD u Europi prilično variraju i iznose otprilike 1 slučaj na 10.000 do 40.000 stanovnika. U većine obitelji izgleda da se PCD nasljeđuje autosomno recesivno iako su opisani i slučajevi autosomno dominantnog i X-vezanog nasljeđivanja. Incidencija heterotaksije organa u pogođenim obiteljima javlja se nasumično što ne govori u prilog genetske određenosti situs inverzusa. S obzirom na velik broj opisanih submikroskopskih promjena u građi cilija očito je genetska podloga PCD heterogena. Od desetak do danas identificiranih gena većina su odgovorni za kodiranje građe vanjskih dineinskih ručica. Detektiran je jedan gen odgovoran za citoplazmatsku presintezu dineinskih aksonemalnih lanaca, te dvije genske mutacije odgovorne za abnormalnosti zrakastih žbica (Tablica 1).

Iako za sada može pomoći samo manjem broju obitelji, i to u otkrivanju nosilaca recesivnog svojstva i pružanju genetskog savjeta, genetska analiza ima i određenu dijagnostičku vrijednost s obzi-

rom da se u otprilike 17-35% bolesnika koji pate od kliničke slike PCD otkrivaju mutacije gena DNAH5 (engl. *dynein axonemal heavy chain*) ili DNAI1 (engl. *dynein axonemal intermediate chain*) odgovornih za sintezu vanjskih dineinskih ručica. Ulažu se stoga daljnji naponi kako bi se identificirali geni odgovorni za PCD u preostale većine bolesnika (9). Vrijednost genske analize poglavito dolazi do izražaja u grupi bolesnika s kliničkom slikom PCD kod kojih je ultrastruktura cilija analizirana elektronskim mikroskopom normalna uz hiperfrekvenciju pokreta cilija zabilježenu sofisticiranom metodom video-mikroskopije. Pokazalo se da ovakvi atipični oblici bolesti mogu biti uzrokovani mutacijama gena DNAH11 (10). Takvi slučajevi, čiji udio izgleda da može iznositi čak do 10% bolesnika s kliničkom slikom PCD, neće biti prepoznati u centrima u kojima potvrda dijagnoze PCD isključivo ovisi o nalazu elektronske mikroskopije (11).

PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE

PID su heterogena grupa rijetkih nasljednih bolesti koje nastaju kao posljedica mutacije gena koji kodiraju sin-

Tablica 1.

Geni povezani s primarnom cilijarnom diskinezijom (PCD), prilagođeno prema (8)

Gen	Lokus	Strukturalni defekt	Fenotip
DNAH5	5p15	VDR	PCD + KS
DNAI1	9p21-p13	VDR	PCD + KS
DNAH11	7p15.3-21	Normalno	PCD + KS
TXNDC3	7p14.1	VDR	KS
DNAI2	17q25.1	VDR	PCD + KS
KTU	14q21.3	VDR + UDR	PCD + KS
RSPH9	6p21	ZF	PCD
RSPH4A	6q22	ZF	PCD

VDR = vanjske dineinske ručice, KS = Kartagenerov sindrom, UDR = unutarnje dineinske ručice, ZF = zrakasti filamenti

tezu proteinskih komponenti odgovornih za razvoj, normalnu funkciju i regulaciju mehanizama prirođene i stečene imunosti. Većinom se nasljeđuju autosomno recesivno. Do danas je poznato više od stotinu primarnih imunodeficijenција čiji je uzrok definiran na razini poremećaja određenog gena. Kongenitalna agamaglobulinemija, opća varijabilna imunodeficijenција, defeciti potklasa IgG2 i IgG4, kronična granulomatozna bolest, defekti komplementa, tipične su primarne imunodeficijencije kod kojih je razvoj bronhiektazija sastavni dio njihove kliničke prezentacije. Osim strukturalnih abnormalnosti pluća spektar plućnih manifestacija u bolesnika s primarnim imunodeficijencijama uključuje i ostale akutne i kronične infekcije, češću pojavnost maligniteta, te razvoj plućne fibroze i granuloma (12).

NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI

Iako se nasljedne monogenske metaboličke bolesti uglavnom ne povezuju s plućnom problematikom neke bolesti nakupljanja i biokemijski poremećaji mogu u takvih bolesnika izazvati značajne respiratorne komplikacije. Budući se radi o sistemskim bolestima teoretski svi organi u većoj ili manjoj mjeri mogu biti zahvaćeni bolešću. Dobar primjer za to su lizosomske bolesti nakupljanja kao što su mukopolisaharidoza tip I Hurler-Scheie (nakupljanje nerazgrađenih mukopolisaharida zbog manjka α -iduronidaze) i Gaucherova bolest (nakupljanje glukocerebrozida zbog manjka lizosomne glukocerebrozidaze) obilježene restriktivnom i intersticijskom plućnom bolešću. Neke mutacije Fabryeve bolesti (nakupljanje ceramida zbog manjka α -galaktozidaze A) u sklopu kliničke prezentacije imaju i blažu opstruktivnu plućnu bolest. U bolesnika s gangliozidomom tip I (nakupljanje gangliozida zbog manjka β -galaktozidaze) dolazi do pojave plućnih infiltrata pjenušavim vakuoliziranim stanicama uz postepeni razvoj respiratorne

insuficijencije. Respiratorna insuficijencija javlja se i u Krabbeovoj i Farberovoj bolesti, a plućna hipertenzija u Wolmanovoj bolesti i glikogenozama tip 1C i tip 1D (2, 13).

Zanimljivi mogu biti bolesnici s juvenilnim i adultnim oblikom generalizirane glikogenoze tip 2, poznatije pod nazivom Pompeova bolest (nakupljanje glikogena zbog manjka α -glukozidaze) koju prvenstveno obilježavaju simptomi progresivne neuromišićne bolesti. Međutim, za razliku od ostalih nasljednih neuromišićnih bolesti kod kojih simptomi respiratorne insuficijencije nastupaju tek nakon gubitka pokretnosti, u bolesnika s Pompeovom bolesti respiratorni simptomi mogu biti prva klinička manifestacija bolesti dok bolesnik još uvijek nema značajnijih problema vezanih uz svoju pokretnost. U tom smislu poučan je slučaj mlađeg čovjeka koji je normalno ušetao na jednu kliniku noseći sa sobom svoj prijenosni respirator. Ispostavilo se da boluje od Pompeove bolesti (14). Za neke od nasljednih metaboličkih bolesti, uključujući i Pompeovu bolest, danas je dostupna supstitucijska enzimska terapija. Stoga rano prepoznavanje ovakvih bolesnika predstavlja za liječnike još veći imperativ.

PRIROĐENI POREMEĆAJI METABOLIZMA SURFAKTANTA

Srećom izuzetno rijetke, mutacije gena koje su odgovorne za sintezu surfaktanta mogu izazvati teške forme plućne bolesti čiji simptomi obično započnu vrlo rano po porodu i manifestiraju se klinički progresivnim respiratornim distresom i histološkom slikom intersticijske bolesti pluća. Radi se o monogenim bolestima koje za posljedicu imaju prirođeni deficit sinteze surfaktantnih proteina B i C, i deficit sinteze proteina ABCA3 (15).

Deficit surfaktantnog proteina B (SP-B) manifestira se u novorođenačkoj dobi i gotovo uvijek završava smrtnim

ishodom unutar prvih par mjeseci života usprkos intenzivnim mjerama liječenja, sistemskoj primjeni steroida i egzogenoj supstituciji surfaktanta. Transplantacija pluća jedino je terapijsko rješenje. Poremećaj za kojeg je odgovorno više mutacija gena SFTPB na drugom kromosomu nasljeđuje se autosomno recesivno. Ima par opisanih slučajeva kod kojih je deficit SP-B bio prolazan, kao što su i otkrivene mutacije gena koje nisu uzrokovale smanjenu funkciju SP-B i nisu dovele do razvoja kronične plućne bolesti kasnije tijekom djetinjstva. Genetsko testiranje na mutacije gena odgovornih za sintezu SP-B trebalo bi provesti u svakog donošenog novorođenčeta koje je iz nejasnih razloga razvilo teški progresivni respiratorni distress, kao i kod novorođenčadi s dijagnozom prirodene alveolarne proteinoze.

Deficit surfaktantnog proteina C (SP-C) posljedica je najmanje tridesetak mutacija odgovarajućeg gena na 8. kromosomu. Iako se poremećaj nasljeđuje autosomno dominantno s varijabilnom penetrantnošću postoje sporadični slučajevi bolesti koji su vjerojatno posljedica "de novo" mutacijskog događaja. Zanimljivo je da deficit SP-C pokazuje široki raspon u težini kliničke prezentacije. Neka djeca umiru u ranom dojenaštvu, a u nekih slučajeva respiratorni simptomi započnu tek u petom ili šestom desetljeću života. U nekih bolesnika nastup ili egzacerbaciju plućne bolesti mogu potaknuti virusne infekcije (16).

Deficit proteina ABCA3 zadnji je u nizu otkrivenih urođenih poremećaja metabolizma surfaktanta koji bi eventualno mogao biti i najčešći od do sada otkrivenih genetskih defekata vezanih uz sintezu surfaktanta. U većini novorođenčadi klinička slika odgovara onoj kao kod deficita SP-B. Ipak, opisani su i slučajevi starije djece s blažom kliničkom prezentacijom bolesti čija se klinička i radiološka obilježja ne razlikuju od onih u djece s deficitom SP-C.

PRIROĐENE ANOMALIJE PLUĆA

Neke od prirodnih anomalija pluća izgleda da u nekim slučajevima mogu imati i genetsku podlogu. Mogu se javljati kao izolirane anomalije ili su sastavni dio određenih sindroma s multiplim anomalijama (9).

Primarna plućna hipoplazija pojavljuje se povremeno kao izolirani događaj, ali se opisuje i u rodbinski povezanim slučajevima što sugerira autosomno recesivni način nasljeđivanja barem u nekih slučajeva. Prisutna je i u sklopu nekih sindroma kao što su totalni anomalni utok plućnih vena, odnosno "scimitar" sindrom, ili velokardiofacijalni sindrom. Sekundarni oblici plućne hipoplazije javljaju se kod nekih prirodnih anomalija bubrega s dobro definiranom genetskom podlogom (prirodna agenezija bubrega, autosomno recesivna policistična bolest bubrega, nefronoftiza tip 2, itd.). Hipoplazija pluća može se javljati i u sklopu skeletnih displazija (npr. kamptomelija) i neuromišićnih poremećaja (npr. spinalna mišićna atrofija tip 1).

Prirodna dijafragmalna hernija često je povezana sa sekundarnom plućnom hipoplazijom. Javlja se obično kao izolirana anomalija, ali i u sklopu desetak genetskih sindroma (npr. sindromi Cornelia de Lange i Fryns, autosomno recesivna cutis laxa, bulozna epidermoliza). Oko 15% novorođenčadi s prirodnom dijafragmalnom hernijom ima određene strukturalne ili numeričke citogenetičke abnormalnosti što u takve djece nalaže potrebu detaljne evaluacije u smislu detekcije fenotipskih distorfija ili drugih pridruženih anomalija koje mogu dovesti do postavljanja dijagnoze nekog od poznatih i definiranih sindroma.

Traheozofagealna fistula (TEF) relativno je češća prirodna anomalija s incidencijom od oko 1 slučaja na 3500 živorođene djece. U čak trećine novorođenčadi s TEF pojavljuju se i druge pridruže-

ne anomalije. TEF se može javiti u sklopu niza asocijacija i sindroma s definiranom ili nepoznatom genetskom podlogom (npr. asocijacija VATER i X-vezana VACTERL, sindrom CHARGE).

Plućne limfangiektazije i arteriovenske malformacije mogu se pojavljivati kao izolirane pojave u plućima, ali i u sklopu sistemskih poremećaja s manje ili više definiranom genetskom podlogom. Plućne limfangiektazije znaju se učestalije javljati u nekim obiteljima po tipu autosomno recesivnog nasljeđivanja. Od genetski dobro definiranih poremećaja, plućne arteriovenske malformacije javljaju se u sklopu više tipova sindroma Osler-Weber-Rendu (prirodne hemoragijske teleangiektazije).

OSTALE RIJETKE PLUĆNE BOLESTI I MANIFESTACIJE

Spontani pneumotoraks može se javljati sporadično, bez genetske podloge, ali se može javljati i u članova određenih obitelji kada pokazuje autosomno dominantni tip nasljeđivanja. Javlja se i u sklopu bolesti kao što su Marfanov sindrom ili bolest Ehlers-Danlos. Idiopatska plućna fibroza obično se javlja sporadično i dijagnosticira u odrasloj dobi. Ipak, oko 2% bolesnika pokazuje obiteljske forme bolesti. Plućna fibroza javlja se i u sklopu nekih genetskih sindroma: bolest Hamman-Rich, plućna alveolarna mikrolitijaza, X-vezana i autosomno dominantna diskeratoza.

Tromboembolički incidenti, uključujući i plućnu emboliju rijetki su u djece. Pored poznatih čimbenika rizika za pojavu plućne embolije kao što su postavljeni centralni venski kateter, prirodna srčana greška, nepokretnost bolesnika ili teške infekcije, određeni genetski poremećaji podižu rizik tromboembolije i u osoba koje nemaju spomenute čimbenike rizika. U tom smislu poznati su genetski deficiti proteina S, proteina C i antitrombina III. Povrh toga, osobe koje su nosioci genetske

mutacije faktora V, poznatijeg kao Leidenov faktor, kao i jednog opisanog polimorfizma gena za protrombin, sklonije su nastupu plućne embolije.

Emfizem pluća zbog poznatog genetskog deficita α 1-antitripsina izuzetno se rijetko manifestira u dječjoj dobi. Ponekad se dijagnoza ipak postavi u sklopu obrade dojenčeta s kolestatskom žuticom i povišenim vrijednostima jetrenih enzima. Kao i kod CF, poremećaj se nasljeđuje autosomno recesivno i statistički pogađa jednu od 2000-5000 osoba u Europi. U kliničkoj slici dominira postepeni razvoj opstruktivne plućne bolesti većinom u odrasloj dobi. Pasivno ili aktivno pušenje u takvih bolesnika još je naglašeniji čimbenik rizika ranog nastupa emfizema nego što je isti u opće populacije.

ZAKLJUČAK

Čitav je niz rijetkih plućnih bolesti i manifestacija u djece koje su povezane s citogenetičkim poremećajima i genetskim bolestima koje se nasljeđuju na različite načine uključujući i Mendelove zakone. Multisistemski poremećaji koji u sklopu svoje kliničke prezentacije uključuju i znakove bolesti pluća svakako trebaju upozoravati kliničara na mogućnost postojanja genetske podloge bolesti ili prirodne greške metabolizma. Većina plućnih poremećaja pojavljuje se izolirano, međutim, u djece s plućnim anomalijama treba tragati i za drugim pridruženim malformacijama ili fenotipskim obilježjima i dismorfijama u sklopu poznatih i dobro definiranih sindroma. Isto je važno ne samo radi odabira optimalnog načina liječenja nego i zbog pružanja adekvatnog genetskog savjeta i dugoročne prognoze. Konačno, neke genetske pretrage, kao relativno neinvazivne dijagnostičke metode, mogu u određene proporcije rijetkih plućnih bolesnika olakšati i ubrzati donošenje ispravne dijagnoze kao što je to u djece koja pokazuju kliničku sliku intersticijske bolesti pluća i koja

pate od prirođenog deficita metabolizma surfaktantnih proteina. Kod pojave bronhiektazija genetska analiza više nije samo dijagnostička metoda čiji je cilj utvrđivanje uzroka istih. U djece s CF ona može imati i svoje terapijske implikacije .

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*

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

LITERATURA

1. European Respiratory Society. Rare and orphan lung diseases. In: Gibson J, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B, eds. The European lung white book. UK: Charlesworth Press; 2013; 296-302.
2. Pletcher BA. Pulmonary manifestations of genetic diseases. In: Tucios NL, Fink RJ, eds. Pulmonary manifestations of pediatric diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009; 295-338.
3. Cordier JF. Orphan lung diseases. Eur Respir Mon. 2011; 54: 7-8.
4. Li AM, Sonnappa S, Lex C et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? Eur Respir J. 2005; 26: 8-14.
5. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. Medicus. 2013; 22: 103-10.
6. Dorfman R, Sandford A, Taylor C et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. J Clin Invest. 2008; 118: 1040-9.
7. 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.
8. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J. 2009; 34: 1264-76.
9. Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE, Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. Eur Respir Mon. 2011; 54: 201-17.
10. Knowles MR, Leigh MW, Carson JL et al. Mutations of DNAH11 in primary ciliary dyskinesia patients with normal ciliary ultrastructure. Thorax. 2012; 67: 433-41.
11. Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2010; 35: 1057-63.
12. Verbsky J, Routes JM. Pulmonary manifestations of immunodeficiency. UpToDate. www.uptodate.com/contents/pulmonary-complications-of-primary-immunodeficiencies; last update: Jan 2013.
13. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, ur. Pedijatrija. VI. izd. Školska knjiga, Zagreb: Školska knjiga; 2003; 129-92.
14. Burghaus L, Liu W, Neuen-Jacob E, Gempel K, Haupt WF. Glycogenesis type II (M. Pompe). Selective failure of the respiratory musculature - a rare first symptom. Nervenarzt 2006; 77: 181-6.
15. Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. Eur Respir Mon. 2009; 46: 319-54.
16. Banac S, Dessardo S, Lah-Tomulić K et al. Lethal respiratory failure due to a surfactant protein C gene mutation. Signa Vitae. 2012; 7: 47-9.

Summary

GENETIC BACKGROUND OF RARE LUNG DISEASES IN CHILDREN

S. Banac

The clinical presentation of a rare lung disease in children may be limited to the lungs or the symptoms and signs of pulmonary disease may occur as a part of a rare systemic disease or syndrome. Most of the rare lung diseases are considered to be of genetic origin and their onset is mostly present at birth or during childhood. Recognition of genetic background in such rare pulmonary patients may lead to early diagnosis and to prompt treatment which might result in improved outcome of the disease. Genetic studies, as a relatively less invasive diagnostic techniques, may be diagnostic in some cases of rare lung diseases like in children with dysfunction of surfactant caused by mutations in surfactant protein genes or in children with primary ciliary dyskinesia. Nowadays in children with cystic fibrosis genetic testing is not of a diagnostic importance only but knowledge of the genotype of both alleles of the CFTR-gene may have therapeutic implications too.

Descriptors: CHILD, GENETICS, LUNGS, RARE DISEASES