

Dostępne online [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pepo](http://www.elsevier.com/locate/pepo)

Artykuł oryginalny/Original research article

## Niejednoznaczna diagnoza mukowiscydozy u dzieci z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego

*Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis in children with positive newborn screening*

Katarzyna Zybert<sup>1,\*</sup>, Ewa Tramś<sup>1</sup>, Justyna Milczewska<sup>1</sup>,  
Mariusz Ołtarzewski<sup>2</sup>, Dorota Sands<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Zakład Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.02.2016

Zaakceptowano: 18.04.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- mukowiscydoza
- badanie przesiewowe noworodków
- CFSPID
- CRMS

Keywords:

- Cystic fibrosis
- Newborn screening
- CFSPID
- CRMS

## A B S T R A C T

**Introduction:** The implementation of newborn screening for cystic fibrosis enabled early diagnosis and treatment of this disease. The diagnosis of cystic fibrosis occurs when there is a significantly elevated concentration of chloride in the sweat or CF-causing mutations are present in both alleles of the CFTR gene. CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis) corresponds to a situation when CF cannot be either diagnosed or clearly ruled out. **Objective:** The aim of this study was to present the characteristics of children with abnormal screening in whom it was impossible to recognize or rule out cystic fibrosis. **Methods:** The study included patients with abnormal newborn screening test, performed by the Institute of Mother and Child from 01.09.2006 until 30.09.2014, born in four provinces, which were under our further care, and who met criteria of CFSPID. **Results:** During the period of study, the diagnosis of cystic fibrosis was established in 142 patients. In 75 patients, not only was cystic fibrosis not diagnosed but also it could not be clearly ruled out. The number of such children has increased significantly after 2010. In the study group, the mean value of sweat chloride concentration was  $26.6 \pm 9.6$  mmol/l. In every patient, two mutations in the CFTR gene were detected. Sixty-eight children (90%) had a cystic fibrosis causing mutation in one allele and a CFTR-related disorder causing mutation or the one with uncertain clinical consequences on the other allele. **Conclusions:** The introduction of CF NBS has not only enabled early diagnosis of CF, but has also helped to detect changes in the CFTR with unclear clinical consequences. Changes are necessary, in order to reduce the detection of mutations of unclear phenotypic consequences.

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Zakład Mukowiscydozy Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17 a, 01-211 Warszawa, Polska.

Tel.: +48 22 32 77 190; fax: +48 22 32 77 043.

Adres email: [zybertka@wp.pl](mailto:zybertka@wp.pl) (K. Zybert).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.04.009>

0031-3939/© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wstęp

Mukowiscydoza (CF) jest chorobą wrodzoną o ciężkim, przewlekłym przebiegu. Objawy kliniczne są konsekwencją patogennych mutacji w obu allelach genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*) i wiążą się z dysfunkcją dotyczącą wielu układów i organów.

Z uwagi na ciężkość objawów oraz obniżenie jakości i długości życia kwestią priorytetową stało się rozpoznanie choroby we wczesnym stadium, przed rozwojem nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym, niedożywienia czy innych komplikacji charakterystycznych dla CF. Wprowadzenie badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy (CF NBS; *newborn screening for cystic fibrosis*) umożliwiło wczesną diagnozę, a tym samym wczesną interwencję terapeutyczną. Na świecie stosowane są różne schematy diagnostyczne, ale podstawowym badaniem wykonywanym w pierwszym etapie CF NBS jest oznaczenie stężenia immunoreaktywnej trypsyny lub trypsynogenu – IRT (*immunoreactive trypsinogen*) w kropli krwi pobranej na bibułę filtracyjną. W przypadku podwyższenia IRT wykonywana jest analiza DNA oraz testy potowe. Rozpoznanie choroby u dzieci z nieprawidłowym wynikiem NBS następuje, gdy spełnione jest przynajmniej jedno kryterium: znamienne wysokie stężenie chlorków w pocie lub obecność patogennych mutacji genu CFTR w obu allelach.

Wiele trudności diagnostycznych występuje wówczas, gdy u dziecka z nieprawidłowym wynikiem CF NBS stwierdza się graniczne stężenia chlorków w pocie, a także gdy zidentyfikowane są mutacje o niejednoznacznych skutkach fenotypowych. Takie sytuacje występują przy stosowaniu wszystkich schematów diagnostycznych. W związku z tym powstała potrzeba wyróżnienia odrębnej grupy pacjentów wylonionych w toku CF NBS, u których nie można wykluczyć ani potwierdzić CF. W piśmiennictwie amerykańskim tę grupę pacjentów określa się jako dzieci z zespołem metabolicznym zależnym od genu CFTR – CRMS (*CFTR-related metabolic syndrome*), natomiast w Europie stosowany jest termin CFSPID (*Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis*) [1, 2]. Dzieci z niejednoznacznym wynikiem CF NBS stanowią wyzwanie dla specjalistów zajmujących się diagnostyką i leczeniem CF, natomiast dla rodziców są źródłem troski i niepokoju.

CFSPID rozpoznaje się wówczas, gdy u noworodka z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego nie występują objawy typowe dla CF, a stężenie chlorków w pocie jest graniczne i jednocześnie nie zidentyfikowano dwóch mutacji powodujących wystąpienie objawów CF lub gdy stężenie chlorków w pocie jest prawidłowe, ale stwierdzono obecność dwóch mutacji, z których przynajmniej jedna ma niejasne konsekwencje kliniczne [2, 3].

## Materiał i metody

Analiza obejmuje 75 pacjentów z nieprawidłowym wynikiem CF NBS, których wezwano do Instytutu Matki i Dziecka (IMiD) w okresie od 01.09.2006–30.09.2014. Noworodki te, urodzone na terenie czterech województw: mazowieckiego, warmińsko-mazurskiego, podlaskiego i lubelskiego, pozostawały pod

dalszą opieką IMiD, lecz nie udało się u nich potwierdzić ani wykluczyć CF. W tym samym okresie rozpoznano CF u 142 dzieci.

Strategia CF NBS ulegała modyfikacji. Początkowo zastosowano model IRT/IRT/DNA z możliwością identyfikacji wyłącznie mutacji F508del. Opierał się on na oznaczeniu stężenia immunoreaktywnej trypsyny (IRT) we krwi pobranej na bibułę filtracyjną pomiędzy 3. a 5. dobą życia. W przypadku nieprawidłowych wartości IRT przekraczających 99,4 centyla lub adnotacji o wystąpieniu niedrożności smółkowej, wykonywano analizę molekularną DNA oraz oznaczano IRT z bibuły II, na którą pobierano krew pomiędzy 21. a 28. dobą życia noworodka. W kolejnym etapie zastosowano model IRT/DNA, rezygnując z pobierania krwi na drugą bibułę. Początkowo, wykonując analizę DNA, oznaczano jedną mutację. W kolejnych latach stopniowo rozszerzono panel analizy DNA, wykorzystując metodę sekwencjonowania i uzyskując możliwość wykrycia 97% zmutowanych alleli populacji polskiej.

Dzieci z nieprawidłowym wynikiem CF NBS były wzywane do IMiD na wizytę w celu weryfikacji diagnozy [4]. Rozpoznanie choroby ustalano zgodnie z kryteriami zawartymi w międzynarodowych i krajowych standardach diagnostycznych [5–7]. Podczas konsultacji specjalistycznej przeprowadzano wywiad lekarski i badanie fizykalne, wykonywano testy potowe oraz analizowano dostarczoną dokumentację medyczną, ze szczególnym uwzględnieniem dotychczasowych przyrostów masy ciała, diety, występowania biegunki, symptomów ze strony układu oddechowego (kaszlu, infekcji układu oddechowego) oraz zaburzeń funkcji wątroby. Zbierano dane dotyczące przebiegu ciąży.

W pracy zastosowano podział mutacji uwzględniający konsekwencje kliniczne przedstawione przez Castellaniego i wsp. [8], następnie zmodyfikowany przez Borowitz i wsp. [1]. Według tej klasyfikacji do grupy A należą mutacje powodujące CF, do grupy B – zmiany odpowiedzialne za występowanie chorób CFTR-zależnych, tzw. CFTRopatii, do grupy C – mutacje niepowodujące żadnych skutków fenotypowych, a do grupy D – zmiany o nieznanym lub niepewnym konsekwencjach klinicznych. Dane dotyczące efektów fenotypowych mutacji opracowano na podstawie wyników analizy DNA oraz baz danych CFTR1 i CFTR2, uwzględniając fakt, że niektóre mutacje może charakteryzować duża różnorodność i można je zaklasyfikować do grup A lub B bądź do grupy B lub C [9, 10].

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu STATISTICA wersja 10.

## Wyniki

Od 01.09.2006 do 30.09.2014 CF NBS przeprowadzono u 864 058 noworodków urodzonych na terenie województw mazowieckiego, warmińsko-mazurskiego, podlaskiego i lubelskiego. U 142 niemowląt rozpoznano CF. U 75 pacjentów, pomimo konsultacji specjalistycznej, nie było możliwe rozpoznanie CF ani jego wykluczenie. Jedno dziecko, u którego stwierdzono podwyższenie stężenia IRT oraz obecność dwóch mutacji genu CFTR, z uwagi na miejsce zamieszkania zostało wezwane do innego ośrodka. Liczba noworodków, u których

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2674331>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2674331>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)