

Streszczenie

Wstęp: Mukowiscydoza (łac. *Mucoviscidosis dysporia bronchoenteropancreatica congenita familiaris*) torbielowate zwłóknienie trzustki to najczęstsza uwarunkowana genetycznie, choroba monogenowa o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Objawy kliniczne w przebiegu tej choroby są efektem mutacji występujących w genie *CFTR*, których rodzaj określa mechanizm upośledzenia funkcji i/lub produkcji białka CFTR. Mukowiscydoza to postępująca ogólnoustrojowa i nieuleczalna choroba przewlekła obejmująca wiele narządów i układów organizmu. Wczesna diagnostyka, wdrożona dzięki badaniom przesiewowym noworodków w kierunku mukowiscydozy (CF NBS, ang. *cystic fibrosis newborn screening*), pozwala na szybkie podjęcie działań profilaktycznych i leczniczych.

Cel: Głównym celem podjętych badań była długofalowa ocena rozwoju fizycznego dzieci chorych na mukowiscydozę od momentu rozpoznania choroby do maksymalnie 10. roku życia ze szczególnym uwzględnieniem roli badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy, przy kontroli płci oraz typu mutacji genu *CFTR*.

Materiał i metody: Materiał stanowiły dane medyczne, wyniki pomiarów somatycznych (wysokość i masa ciała) oraz wyniki badań czynnościowych układu oddechowego (natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej, FEV₁ oraz natężonej pojemności życiowej płuc, FVC) uzyskane dla 95 dzieci leczonych w Centrum Medycznym Karpacz w Karpaczu od 1994 do 2019 roku. U 71 badanych (33 ♂ oraz 38 ♀) mukowiscydozę zdiagnozowano podczas badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy, u 24 chorych (7 ♂ oraz 17 ♀) mukowiscydozę rozpoznano na podstawie objawów klinicznych. Dane o charakterze longitudinalnym opracowano z wykorzystaniem liniowego modelu mieszanego. Analizy dla każdej cechy somatycznej wykonano w dwóch modelach: sposób rozpoznania mukowiscydozy i płeć (1) oraz sposób rozpoznania mukowiscydozy i typ mutacji genu *CFTR* (2). Analizy dotyczące parametrów czynnościowych układu oddechowego wykonano w jednym modelu z wykorzystaniem sposobu rozpoznania mukowiscydozy jako głównego predyktora.

Wyniki: Dzieci, u których mukowiscydozę rozpoznano podczas badań przesiewowych noworodków zostały zdiagnozowane w istotnie młodszym wieku niż dzieci rozpoznane na podstawie objawów klinicznych (odpowiednio, $0,18 \pm 0,11$ lat vs $1,54 \pm 1,51$ lat). Większość

badanych dzieci, niezależnie od sposobu rozpoznania mukowiscydozy, charakteryzowała się brakiem zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki. Dzieci zdiagnozowane w trakcie badań przesiewowych noworodków, w porównaniu z dziećmi zdiagnozowanymi na podstawie objawów klinicznych, cechowały się brakiem trwałej kolonizacji *Pseudomonas aeruginosa* oraz mniejszą częstością zakażeń spowodowanych przez *Staphylococcus aureus* (odpowiednio, 87,5% vs 50,7%). Wczesne rozpoznanie mukowiscydozy związane z diagnozą choroby podczas badań przesiewowych noworodków miało związek z większym tempem wzrastania, (średnio o $2,50 \pm 0,37$ cm na rok) oraz większymi wartościami przyrostów masy ciała z wiekiem (średnio o $0,94 \pm 0,29$ kg na rok). Dzieci, u których mukowiscydozę rozpoznano w oparciu o badania przesiewowe, w porównaniu z dziećmi zdiagnozowanymi na podstawie symptomów klinicznych cechowały się wyższymi wartościami FEV₁% oraz FVC% w 5. roku życia (odpowiednio 104,95% vs 80,61% oraz 97,84% vs 66,26%). Tempo zmian wartości parametrów czynnościowych układu oddechowego z wiekiem okazało się niezależne od sposobu diagnozy choroby.

Wnioski: Wczesne rozpoznanie mukowiscydozy dzięki badaniom przesiewowym noworodków ma korzystny wpływ na kondycję biologiczną dzieci w pierwszej dekadzie życia, przyczyniając się do poprawy tempa rozwoju fizycznego oraz ograniczenia kolonizacji układu oddechowego przez wybrane patogeny. Istnieje jednak potrzeba dalszych, długofalowych oraz wielośrodkowych obserwacji stanu zdrowia chorych, uwzględniających dodatkowe czynniki, jak np. rodzaj stosowanego leczenia, poziom przestrzegania zaleceń medycznych przez osoby chore oraz status społeczno-ekonomiczny chorych na mukowiscydozę.

Summary

Background: Mucoviscidosis (Latin: *Mucoviscidosis dysphoria bronchoenteropancreatica congenita familiaris*) cystic fibrosis of the pancreas is the most common genetically determined, monogenic disease with autosomal recessive inheritance. The clinical manifestations in the course of this disease are the result of mutations occurring in the *CFTR* gene, the type of which determines the mechanism of impaired function and/or production of the CFTR protein. Cystic fibrosis is a progressive systemic and incurable chronic disease involving multiple organs and systems of the body. Early diagnosis implemented through cystic fibrosis newborn screening (CF NBS), allows for prompt preventive and curative measures.

Aim: The main objective of the study undertaken was the long-term evaluation of the physical development of children with mucoviscidosis from the time of diagnosis to a maximum of 10 years of age, with particular emphasis on the role of newborn screening for cystic fibrosis, while controlling for gender and type of *CFTR* gene mutation.

Material and methods: The material consisted of medical data, results of somatic measurements (height and weight) and results of respiratory function tests (first-second expiratory volume, FEV1, and vital lung capacity, FVC) obtained for 95 children treated at Karpacz Medical Center in Karpacz from 1994 to 2019. Seventy-one patients (33 ♂ and 38 ♀) were diagnosed with cystic fibrosis during newborn screening, while 24 patients (7 ♂ and 17 ♀) were diagnosed with cystic fibrosis based on clinical symptoms. Longitudinal data were processed using a linear mixed model. Analyses for each somatic trait were performed in two models: mode of cystic fibrosis diagnosis and gender (1) and mode of cystic fibrosis diagnosis and *CFTR* gene mutation type (2). Analyses for respiratory functional parameters were performed in one model using mode of cystic fibrosis diagnosis as the main predictor.

Results: Children diagnosed with cystic fibrosis during newborn screening were diagnosed at a significantly younger age than those diagnosed based on clinical symptoms (0.18 ± 0.11 years vs. 1.54 ± 1.51 years, respectively). Most of the children studied, regardless of the mode of diagnosis of cystic fibrosis, were characterised by the absence of exocrine pancreatic function. Children diagnosed by newborn screening, compared to those diagnosed by clinical symptoms, were characterised by the absence of persistent *Pseudomonas aeruginosa* colonisation and a lower frequency of infections caused by *Staphylococcus aureus* (87.5%

vs. 50.7%, respectively). Early diagnosis of cystic fibrosis associated with diagnosis of the disease during newborn screening was associated with higher growth rates, (by an average of 2.50 ± 0.37 cm per year) and higher values of weight gain with age (by an average of 0.94 ± 0.29 kg per year). Children diagnosed with cystic fibrosis based on screening, compared to those diagnosed on the basis of clinical symptoms, were characterised by higher values of FEV1% and FVC% at age 5 (104.95% vs 80.61% and 97.84% vs 66.26%, respectively). The rate of change in values of respiratory functional parameters with age appeared to be independent of the mode of disease diagnosis.

Conclusions: Early diagnosis of cystic fibrosis through newborn screening has a beneficial effect on the biological condition of children in the first decade of life, helping to improve the rate of physical development and reduce the colonisation of the respiratory system by selected pathogens. However, there is a need for further long-term and multicenter observations of the health status of patients, taking into account additional factors such as the type of treatment used, the level of adherence to medical recommendations by patients and the socioeconomic status of patients with cystic fibrosis.