



SAVEZ ZA RIJETKE BOLESTI
REPUBLIKE SRPSKE

Vodič za rijetke bolesti

ZA ZDRAVSTVENE
RADNIKE



savezzarijetke.org

Vodič za rijetke bolesti

ZA ZDRAVSTVENE
RADNIKE

SADRŽAJ

1. Rijetke bolesti	6
1.1. Dugotrajna i komplikovana dijagnostika	9
1.2. Nedostatak informacija i stručne podrške	10
1.3. Nedostatak i visoka cijena terapija	10
1.4. Neadekvatna socijalna zaštita	11
2. Programi za rijetke bolesti u Republici Srpskoj	14
3. Centar za rijetke bolesti Republike Srpske	16
4. Legitimacija za lica oboljela od rijetke bolesti	20
5. Komisija za rijetke bolesti Republike Srpske	22
6. Dijagnostika rijetkih bolesti	24
7. Genetsko savjetovalište	28
8. Specifičnosti određenih rijetkih bolesti	32
8.1. Sindrom Rett	33
8.2. Fenilketonurija	37
8.3. Mišićna distrofija Duchenne	41
8.4. Spinalna mišićna atrofija	45
8.5. Cistična fibroza	49
8.6. Hemofilija A	53
8.7. Nasljedna bulozna epidermoliza	58
9. Korišteni izvor informacija	63

A woman with a shaved head is shown from the chest up, wearing a light-colored, open robe. She is holding a single flower in her right hand. The background is a blurred crowd of people. In the upper right corner, there is a white square containing a large, bold black number '1'.

1

RIJETKE BOLESTI

Rijetke bolesti predstavljaju izuzetno heterogenu grupu oboljenja čija je zajednička karakteristika mala učestalost u opštoj populaciji. Prema definiciji Evropske komisije, bolest se smatra rijetkom ukoliko se javlja kod manje od 5 pojedinaca na 10 000 stanovnika. Postoje i vrlo rijetke bolesti koje pogađaju jednu osobu na 100 000 stanovnika ili čak i manje.

Iako su pojedinačno rijetke, obzirom da se radi o 6 - 7 000 različitih oboljenja, njihova ukupna učestalost u opštoj populaciji i uticaj na morbiditet, mortalitet i kvalitet života stanovništva su veliki. Smatra se da u Evropi od rijetkih bolesti boluje oko 30 miliona ljudi, a u svijetu oko 300 miliona, odnosno 6 - 8% cjelokupnog stanovništva.

Ipak, teško je reći koliko je tačno rijetkih bolesti s obzirom da učestalost mnogih bolesti zavisi od posmatranog područja i vremenskog perioda. Neka nasljedna i infektivna oboljenja mogu biti rijetka u određenom području, dok su u drugom česta. AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) je bolest koja se nekad smatrala izuzetno rijetkom, potom rijetkom, a sada u nekim dijelovima svijeta ona predstavlja često oboljenje. Iako su nasljedne bolesti najčešće rijetke, u određenim područjima neka nasljedna bolest može biti česta zbog velike učestalosti nosioca mutacije. Napredak u dijagnostici svakodnevno dovodi do otkrića novih rijetkih bolesti, ali i do toga da se danas mnoge od njih više ne smatraju rijetkima. Primjer je celijakija koja se u prošlosti smatrala rijetkim oboljenjem, a danas je česta bolest u većini dijelova svijeta. Učestalost celijakije raste, dijelom zbog boljeg prepoznavanja, ali i, neovisno od toga, zbog stvarnog porasta njene učestalosti usljed promjena životnih uslova i navika. Postoje mnoge bolesti, poput leukemije, koje ukupno gledano nisu rijetke, ali su rijetke neke njihove podvrste. Prvi simptomi rijetkih bolesti mogu da nastanu u različitom periodu života, ali kod više od polovine oni su prisutni već na rođenju ili nastaju u ranoj dječijoj dobi. Iako im se težina, tok i prognoza razlikuju, rijetke bolesti su najčešće hronične, progresivne, degenerativne, često uzrokuju invaliditet, a nerijetko i značajno skraćuju život.

Smatra se da čak 30% oboljelih umire do pete godine i još 12% do petnaeste godine.

U oko 80% slučajeva, rijetke bolesti nastaju usljed poremećaja u genomu. U preostalim slučajevima radi se o različitim autoimunim, infektivnim, malignim i degenerativnim oboljenjima. Vrlo je teško podijeliti rijetke bolesti u grupe, budući da neke od njih unutar određenoga kriterijuma pripadaju različitim grupama. Danas se najčešće koriste podjele prema etiologiji ili dominantno zahvaćenom organskom sistemu.

Iako su različite u pogledu etiologije, uzrasta u kom se javljaju, kliničkih karakteristika, toka, težine i populacije koju zahvataju, rijetke bolesti imaju mnoga zajednička obilježja, koja proističu upravo iz njihove male prevalencije. Zbog toga ih u okviru sistema zdravstvene i socijalne zaštite treba posmatrati kao jedinstvenu grupu.

Najznačajnije zajedničke karakteristike rijetkih bolesti

1. DUGOTRAJNA I KOMPLIKOVANA DIJAGNOSTIKA

Veliki broj pacijenata sa rijetkim bolestima na tačnu dijagnozu čeka više godina, a mnogi čak i umiru bez tačne dijagnoze. Razlozi za to leže u činjenicama da je nedovoljno naučnih saznanja, da je još nedovoljno znanje zdravstvenih radnika, da su dijagnostičke procedure u ovoj oblasti složene, sofisticirane, često skupe i teško dostupne, a da često i ne postoji specifična dijagnostika. Nemogućnost ili kasno postavljanje dijagnoze dovode do trajnih oštećenja i posljedica kako po pacijenta, tako i po članove njegove porodice. Ipak, zahvaljujući savremenim genetičkim tehnologijama, put do dijagnoze rijetke bolesti je danas značajno skraćen i olakšan. Genetička ispitivanja su omogućila ne samo brzo i tačno postavljanje dijagnoze, već su umanjile potrebu za invazivnim i bolnim procedurama poput biopsije mišića ili elektromioneurografije.

2. NEDOSTATAK INFORMACIJA I STRUČNE PODRŠKE

Kada im se postavi dijagnoza, osoba oboljela od rijetke bolesti i njena porodica se suočavaju sa problemima nedostatka kvalitetnih informacija o njihovom oboljenju, stručne podrške, specijalizovanih zdravstvenih ustanova i kvalifikovanih stručnjaka. Nedovoljno znanje opšte javnosti o njihovom oboljenju često je razlog stigmatizacije i socijalne izolacije.

3. NEDOSTATAK I VISOKA CIJENA TERAPIJA

Pored problema na području dijagnostike, postoje neujednačenosti i nedostaci u kvaliteti zdravstvene zaštite u oblasti njege i liječenja. Lijekovi postoje samo za mali broj rijetkih oboljenja i uglavnom su vrlo skupi, pa zato i teško dostupni. Lijekovi za liječenje rijetkih bolesti zovu se i lijekovi siročadi (eng. orphan drugs) zato što u normalnim uslovima tržišta za farmaceutsku industriju nije profitabilno razvijati i prodavati lijekove namijenjene za liječenje malog broja osoba, jer se trošak istraživanja, proizvodnje i stavljanja takvog lijeka na tržište ne može nadoknaditi prodajom. U cilju prevazilaženja ovog problema, vlade pojedinih država i unija donijele su zakone o lijekovima za rijetke bolesti sa namjerom da podstaknu farmaceutske kompanije na njihovu proizvodnju i prodaju. Prvi takav zakon donijet je u Sjedinjenim Američkim Državama 1983. godine nakon čega je došlo do značajnog porasta broja lijekova za rijetke bolesti. Evropski parlament je takav zakon donio tek 1999. godine, nakon čega je formirana Evropska komisija nazvana COMP (eng. The Committee for Orphan Medicinal Products) koja daje saglasnost za uvrštavanje

određenog lijeka u lijekove za rijetke bolesti na području Evropske unije. Pored specifičnih lijekova, kao i zbog toga što su najčešće multisistemske i progresivne, liječenje rijetkih bolesti zahtijeva angažovanje različitih stručnjaka, mnogobrojne simptomatske terapije, različita pomagala, a nerijetko i palijativnu njegu.

4. NEADEKVATNA SOCIJALNA ZAŠTITA

U velikom broju slučajeva, oboljeli od rijetkih bolesti nisu prepoznati u sistemu socijalne zaštite i nailaze na prepreke u ostvarivanju svojih prava. Razlog za ovo leži u činjenici da su manifestacije ovih bolesti često veoma specifične i samim tim se ne uklapaju u uobičajene definicije invaliditeta. Pored toga, fizička i mentalna oštećenja, mogu biti razlog diskriminacije oboljelih. Rješavanje ovog problema zahtijeva sistemsku intervenciju koja bi obezbijedila jednak pristup obrazovanju, profesionalnoj i društvenoj prihvaćenosti.

Značajan problem za porodicu osobe sa rijetkom bolešću su visoki troškovi liječenja. Uz to, nerijetko jedan roditelj, zbog potrebe za stalnom brigom o bolesnom djetetu, je primoran da napusti posao. Zbog svega toga, porodice oboljelih sve više siromaše, što samo po sebi umanjuje dostupnost i kvalitet liječenja.

Sve navedeno rezultira činjenicom da se oboljeli i njihove porodice svakodnevno bore za pomoć i podršku koja im je neophodna, kao i za ostvarivanje prava iz zdravstvene i socijalne zaštite koja bi trebalo da su im zagantovana i lako dostupna u organizovanom sistemu.

Dakle, najznačajniji aktuelni izazovi u pristupu i zbrinjavanju rijetkih

bolesti svake zajednice ogledaju se u neadekvatnom prepoznavanju, nedovoljno dostupnoj dijagnostici, veoma ograničenim terapijskim mogućnostima, neujednačenoj i nedovoljno kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti i visokoj cijeni liječenja i njege, te ozbiljnim socijalnim problemima, izolaciji i marginalizaciji oboljelih. Izazovi u pristupu i zbrinjavanju rijetkih bolesti naročito su izraženi u zemljama sa malom populacijom i ograničenim finansijskim mogućnostima, poput naše.





2

**PROGRAMI
ZA RIJETKE
BOLESTI**

U REPUBLICI SRPSKOJ

Kako bi se unaprijedila zdravstvena i socijalna zaštita oboljelih od rijetkih bolesti u našoj zemlji, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske je 2015. godine donijelo „Program za rijetke bolesti u Republici Srpskoj 2015-2020. godine“ čiji je opšti cilj bio stvaranje mreže institucija i lica uključenih u zbrinjavanje oboljelih od rijetkih bolesti u Republici Srpskoj i unapređenje svih vidova njihove zdravstvene zaštite. Prioritetni ciljevi ovog Programa su se odnosili na formiranje evidencije rijetkih bolesti, unapređenje stručnih kapaciteta zdravstvenih radnika, unapređenje prevencije i dijagnostike, podizanje svijesti stručne i opšte javnosti o njihovom značaju, pružanje podrške i saradnju sa nevladinim organizacijama pacijenata, promociju integrisanog pristupa u implementaciji programa prevencije, dijagnostike, tretmana i socijalne inkluzije lica sa RB i njihovih porodica i uspostavljanje efikasne regionalne i međunarodne saradnje.

Drugi program za rijetke bolesti, koji nosi naziv „Program za rijetke bolesti u Republici Srpskoj za period od 2022. do 2024“, donešen je u martu 2022. godine, pored aktivnosti na daljem unapređenju dijagnostike, prevencije i socijalne integracije osoba sa rijetkim bolestima i njihovih porodica, definiše i aktivnosti za poboljšanje liječenja, njege i osiguravanje dostupnosti lijekova, te uspostavljanje sistema šifriranja i klasifikacije rijetkih bolesti i formiranje njihovog registra

A dark red silhouette of the map of the Republic of Serbia is positioned in the background of the page. In the upper right corner, there is a white square containing a large, bold, dark red number '3'.

3

**CENTAR
ZA RIJETKE
BOLESTI**

U REPUBLICI SRPSKOJ

Jedna od prvih realizovanih aktivnosti koje je definisao prvi Program, bilo je formiranje Centra za rijetke bolesti Republike Srpske u Klinici za dječije bolesti u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske u oktobru 2015. godine. Centar predstavlja naučnu i stručnu bazu, a njegove aktivnosti obuhvataju kreiranje standarda i vodiča kliničke prakse za prevenciju, dijagnostiku, liječenje i rehabilitaciju lica sa rijetkim bolestima, saradnju sa referentnim međunarodnim centrima za dijagnostikovanje i liječenje rijetkih bolesti, saradnju sa republičkim organima i udruženjima pacijenata, kontinuiranu edukaciju zdravstvenih radnika i studenata medicine iz oblasti rijetkih bolesti i vođenje evidencije o oboljelima. U Centru se ne vrši dijagnostika i liječenje oboljelih od rijetkih bolesti, za razliku od centara koji su namijenjeni određenoj vrsti rijetkih bolesti. Primjer takvog centra je Centar za hemofiliju koji se također nalazi u Klinici za dječije bolesti koji obavlja sve poslove vezane za dato oboljenje, uključujući dijagnostiku, liječenje i praćenje ovih bolesnika.

Od svog formiranja Centar za rijetke bolesti vodi evidencija o oboljelima od ovih bolesti na teritoriji Republike Srpske. U vrijeme pisanja ovog vodiča Centar posjeduje podatke o 756 lica koja imaju neku od 200 i više različitih rijetkih bolesti. Zbog nepostojanja adekvatnog sistema kodiranja rijetkih bolesti i neuvezanosti evidencije sa bazama podataka nadležnih institucija koja bi omogućila njeno redovno ažuriranje, ova evidencija za sada predstavlja samo bazu na kojoj je potrebno da se izgradi registar oboljelih od rijetke bolesti.

Evidencija se vodi prema Zakonu o evidencijama i statističkim istraživanjima u oblasti zdravstvene zaštite uz zagarantovanost zaštite ličnih podataka oboljelih i članova njihovih porodica, a posebno informacija o rezultatima genetičkih analiza. Ovi podaci su značajni za planiranje zdravstvene zaštite oboljelih, a mogu služiti i za regrutovanje pacijenata u naučne studije.

Podatke o novodijagnostikovanim bolesnicima Centar dobija najvećim dijelom iz Genetskog savjetovališta sa kojim dijeli prostor i kadar. Upisivanje u evidenciju može se vršiti i na način da bolesnik ili njegov roditelj ili staratelj dostave lično ili putem pošte ispunjen obrazac zahtjeva, lične podatke i relevantnu medicinsku dokumentaciju.

Kontakt podaci Centra za rijetke bolesti:

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Klinika za dječije bolesti
Centar za rijetke bolesti Republike Srpske

Dvanaest beba bb
78000 Banjaluka
Republika Srpska
Bosna i Hercegovina
Tel./Faks: 051 342 316





4

**LEGITIMACIJA
ZA LICA
OBOLJELA
OD RIJETKE
BOLESTI**

Među rijetkim bolestima ima i onih koje ne narušavaju značajno kvalitet života i radnu sposobnost bolesne osobe. Neke su samoograničavajuće ili čak i izlječive. Međutim, kada govorimo o rijetkim bolestima, mislimo prvenstveno na one koje su teške, hronične, degenerativne i koje nerijetko skraćuju životni vijek oboljelih. Ovi bolesnici imaju potrebu za čestim hospitalizacijama, ambulantnim kontrolama, različitim terapijama i posebnoj njezi. S druge strane, zbog toga što je u pitanju rijetko oboljenje, ovi bolesnici često nisu prepoznati u sistemu zdravstvene zaštite u smislu da nisu oslobođeni npr. obaveze plaćanja participacije poput oboljelih od nekih drugih hroničnih i teških, ali čestih bolesti. Na prijedlog Komisije za rijetke bolesti, Fond zdravstvenog osiguranja je 2017. godine članom 53. „Pravilnika o sadržaju, obimu i načinu ostvarivanja prava na zdravstvenu zaštitu“ propisao je da su zdravstvenom zaštitom koja se obezbjeđuje iz sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja u cijelosti i za koje su osigurana lica oslobođena participacije, obuhvaćena i lica oboljela od rijetkih bolesti koja svoj status dokazuju legitimacijom.“ U 2022. godini ovo je regulisano Zakonom o obaveznom zdravstvenom osiguranju Republike Srpske. U vrijeme izrade Vodiča, gore navedeni Pravilnik još nije stavljen van snage.

Centar za rijetke bolesti Republike Srpske izdaje legitimacije licima koja za to ispunjavaju uslove. Oboljeli ili njihovi roditelji ili staratelji mogu u Centru popuniti Zahtjev za izdavanje legitimacije i, ukoliko nisu u evidenciji Centra, medicinsku i drugu relevantnu dokumentaciju. Zahtjeve koji se odnose na dijagnoze koje nisu u evidenciji, razmatra Komisija za rijetke bolesti Republike Srpske.



5

**KOMISIJA
ZA RIJETKE
BOLESTI
U REPUBLICI SRPSKOJ**

Ministar zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske je 2015. godine imenovao Komisiju za rijetke bolesti Republike Srpske, kao multidisciplinarno interesorno savjetodavno tijelo sa osnovnim zadacima da vrši koordinaciju svih aktivnosti na polju spovođenja programa za rijetke bolesti, da definiše nacionalnu politiku u oblasti rijetkih bolesti i da daje prijedloge mjera i aktivnosti sa ciljem unapređenja rane dijagnostike, tretmana rijetkih bolesti i poboljšanja kvaliteta života oboljelih.

Članovi Komisije su predstavnici Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske, Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, Fonda solidarnosti za dijagnostiku i liječenje oboljenja, stanja i povreda djece u inostranstvu, Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske i ljekari, ekspertni za rijetke bolesti iz Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske i Zavoda dr Miroslav Zotović, kao i predstavnici Saveza za rijetke bolesti Republike Srpske. Najveći značaj ove komisije je što uključuje sve najvažnije institucije i pojedince koji se bave rijetkim bolestima u Republici Srpskoj, čime je ostvarena dobra saradnja zdravstvenih radnika, kreatora zdravstvene politike, fondova zdravstvenog osiguranja i udruženja pacijenata. Komisija se sastaje jednom u 3 mjeseca ili češće.



6

**DIJAGNOSTIKA
RIJETKIH
BOLESTI**

Dijagnostika rijetkih bolesti zavisi prvenstveno od njihove vrste. S obzirom da je većina rijetkih bolesti posljedica promjene u genomu, dostavljanje dijagnoze genetičkom analizom je za mnoge od njih najtačnije i najbrže. I dalje za mnoge bolesti, poput fenilketonurije, kongenitalne hipotireoze i kongenitalne adrenalne hiperplazije, različitih rijetkih anomalija, skeletnih displazija i pigmentne retinopatije, dijagnoza se postavlja drugih metodama, npr. kliničkim pregledima, hormonskim i drugim analizama krvi i radiološkim pretragama. Dijagnoza ovih bolesti se u nekim slučajevima i ne može potvrditi genetičkom analizom.

Međutim, genetičko ispitivanje može biti korisno i u slučajevima kada ono nije neophodno za postavljanje dijagnoze kod bolesne osobe, jer npr. može pružiti informacije značajne za planiranje narednog potomstva. Takođe, utvrđivanje uzročne mutacije gena je potrebno uraditi u slučaju da se radi o bolesti za koju postoji specifična tzv. gen-usmjerena terapija, poput spinalne mišićne atrofije, retinopatije vezane za RPE65 gen i cistične fibroze. Genetičko ispitivanje omogućava i otkrivanje osoba sa rizikom za oboljenje kod koga je moguće preventivno djelovanje, a omogućava i otkrivanje nosioca, prenatalnu i presimptomatsku dijagnostiku.

Tradicionalne dijagnostičke tehnike za postavljanje dijagnoze rijetkih bolesti se u velikoj mjeri oslanjaju se na heurističke pristupe, spajajući kliničko iskustvo iz prethodnih prezentacija rijetkih bolesti i podataka iz medicinske literature. Posljednje dvije decenije, nove tehnologije poput hromozomskog mikroereja, analiza genskih panela i sekvenciranja egzoma, pomogle su da se utvrdi uzrok mnogih rijetkih bolesti. Zahvaljujući njima, dijagnoze su postavljene kod 25-35% bolesnika čija bolest je bila do tada nepoznata. I dalje kod velikog broja oboljelih uzrok ostaje nepoznat. Oni su kandidati za genetičko ispitivanje najnovijim tehnologijama poput sekvenciranja cijelog genoma, jer ono nudi najveću vjerovatnoću za utvrđivanje dijagnoze. Međutim, visoka cijena ove analize i

ogromna masa dobijenih informacija koje zahtijevaju dodatna ispitivanja, problemi neodređenih, pogrešnih ili beskorisnih nalaza, kao i etičke dileme koje mogu nastati zbog sekundarnih nalaza i mogućnosti zloupotrebe dobijenih rezultata, i dalje su izazovi za njeno šire korištenje.

Sekundarni nalazi su rezultati genetičkog testiranja koji se dovode u vezu sa bolestima koje nisu bile razlog da se uradi analiza, a čiji se znaci najčešće ne nalaze kod osobe kod koje su otkriveni u momentu testiranja. Sekundarni nalaz može okriti da osoba ima genetsko oboljenje koje se manifestuje u kasnijoj životnoj dobi, koje je teško i u tom momentu neizlječivo, a na koje ne možemo djelovati preventivno, poput Huntingtonove bolesti. Ovakav nalaz bi mogao imati negativan uticaj na pojedinca i na članove njegove porodice i narušiti kvalitet života i porodične odnose jer neki članovi porodice možda ne žele biti svjesni takvih informacija, dok bi ih drugi radije znali. Zato, svako genetičko ispitivanje treba da indikuje stručna osoba, idealno klinički genetičar, i da bude praćeno genetičkim informisanjem. Prije testiranja osoba kojoj će se ono raditi treba da dobiju informacije o analizi, mogućim rezultatima i mogućem njihovom uticaju na njegov dalji život i da da potpisanu saglasnost. Ukoliko se radi o djetetu ili osobi sa mentalnom zaostalošću, informišu se njegovi roditelji ili staratelji. Drugo informisanje se vrši po dobijanju rezultata, kada pacijent i njegova porodica uz rezultat dobijaju njegovo objašnjenje, informaciju o bolesti, prognozi, mogućnostima liječenja, potrebnim kontrolama, kao i informacije koje se odnose na povratni rizik i planiranje potomstva. Informisanje prije i nakon testiranja je najbolje da vrši klinički genetičar u genetskom savjetovalištu. Praksa da pacijenti sami zahtijevaju analize i da im se direktno uručuje rezultat se pokazala vrlo lošom, sa nerijetko ozbiljnim posljedicama.

Mnoge rijetke bolesti je moguće otkriti prenatalno. One bolesti koje su posljedica mutacije gena se mogu dijagnostikovati nekom od

invazivnih metoda ukoliko je kod bolesnog člana porodice poznata mutacija. Zato se savjetuje parovima sa opterećenom porodičnom anamnezom da se jave u genetsko savjetovalište prije trudnoće, kako bi se imalo dovoljno vremena za potrebna ispitivanja.

Hromozomska oboljenja se kod fetusa mogu dijagnostikovati citogenetičkom analizom (analizom kariotipa) ili hromozomskim mikroerejom (molekularni kariotip) nekom od metoda invazivne dijagnostike kod trudnica kod kojih postoji indikacija za nju.

Neinvazivnim prenatalnim analizama, kao što su kombinovani skrining i neinvazivni prenatalni test (NIPT), utvrđuje se rizik za najčešća hromozomska oboljenja poput trizomije 21 (sindroma Down), trizomije 18 (sindroma Edwards) i trizomije 13 (sindroma Patau). Zavisno od vrste analize, ovi skrining testovi mogu ukazati i na povećan rizik za neke druge hromozomske poremećaje. U slučaju pozitivnih rezultata najčešće se predlaže invazivna dijagnostika uz prethodno genetsko savjetovanje. Važno je naglasiti da NIPT nije dijagnostički test i zato on ne može potvrditi niti jedno hromozomsko oboljenje, te se odluke o trudnoći nikada ne mogu donositi samo na osnovu rezultata ovog testa. Takođe je izuzetno značajno naglasiti da se ovim testovima ne mogu dijagnostikovati bolesti koje su posljedice mutacije gena, te se trudnicama sa porodičnom anamnezom opterećenom bolesti koja je posljedica mutacije gena savjetuje da prije odluke o prenatalnoj dijagnostici potraži savjet kliničkog genetičara u genetskom savjetovalištu.



7

GENETSKO SAVJETOVALIŠTE

Genetsko savjetovalište, koje se nalazi u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske, u Klinici za dječije bolesti, formirano je 2009. godine i predstavlja jedinu službu uskospecijalizovanu za oblast kliničke genetike u našoj zemlji. Ono pruža usluge postnatalnog i prenatalnog dijagnostikovanja rijetkih genetskih bolesti i obezbjeđuje visokospecijalizovano genetičko informisanje oboljelima i članovima njihovih porodica, parovima sa problemima steriliteta, lošim ishodima trudnoća ili sa opterećenom ličnom ili porodičnom anamnezom, kao i trudnicama sa visokim rizikom za hromozomska, genetska i kongenitalna oboljenja kod fetusa.

Zahvaljujući saradnji sa vodećim genetičkim centrima u inostranstvu, Genetsko savjetovalište pruža usluge najsavremenijih genetičkih analiza, poput sekvenciranja egzoma i genoma, za djecu i odrasle. Finansijska sredstva za ove analize namijenjene djeci se najvećim dijelom obezbjeđuju iz Fonda solidarnosti za dijagnostiku i liječenje oboljenja, stanja i povreda djece u inostranstvu, a dijelom kroz sponzorisanе i studijske programe.

Indikacije za upućivanje pacijenata na Genetsko savjetovalište

- Žene i muškarci nosioci mutacije gena ili hromozomske aberacije
- Djeca i odrasle osobe sa tegobama poput usporenog psihomotornog razvoja, mentalne retardacije, različitih anomalija, epilepsije, niskog rasta, nedostatka ili kašnjenja pubertetskog razvoja, gluvoće, sljepila i sl.
- Postojanje nasljedne bolesti ili bolesti za koju se sumnja da bi mogla biti nasljedna u porodici (savjetuje se doći prije trudnoće)
- Trudnica koja će u trenutku poroda imati 35 i više godina
- Trudnice kod čijeg je fetusa u prethodnoj trudnoći utvrđeno genetsko ili hromozomsko oboljenje ili anomalije
- Trudnice sa visoko-rizičnim nalazima skrininga (kombinovani skrining, NIPT, tripl test, kvadripl test)
- Trudnice kod koje je ultrazvučni pregled ukazao na prisustvo anomalija kod fetusa ili pozitivnih markera asociраних sa

genetskim ili hromozomskim oboljenjem (npr. povećan nuhalni nabor, ciste plexus chorideus i sl.)

- Trudnice sa patološkim rezultatom nakon amniocenteze, kordocenteze ili biopsije horionskih resica
- Parovi sa lošim ishodima trudnoća (3 ili više pobačaja, mrtvorodenost ili neonatus-fetus sa strukturnim anomalijama)
- Muški/ženski sterilitet
- Trudnice i žene koje planiraju trudnoću, a kojima je potrebna informacija o dostupnim prenatalnim testovima

Zakazivanje pregleda kliničkog genetičara u Genetskom savjetovalištu se može izvršiti na 051342216 svakog radnog dana od 7 do 14 časova. Savjetuje se da pacijenti sa sobom donesu svu medicinsku dokumentaciju koja se odnosi na problem zbog kojeg se javljaju.



8

**SPECIFIČNOSTI
ODREĐENIH
RIJETKIH
BOLESTI**

8.1. Sindrom Rett

Sindrom Rett je rijedak X-vezano nasljedni složeni neurorazvojni poremećaj koji se gotovo isključivo javlja kod djevojčica. Prvi njegov opis u medicinskoj literaturi dao je austrijski ljekar Andreas Rett šezdesetih godina prošlog vijeka. Danas se on najčešće smatra dijelom spektra bolesti povezanih s mutacijama gena MECP2, koji uključuje klasični sindrom Rett, atipični sindrom Rett, tešku neonatalnu encefalopatiju povezanu s MECP2 genom, PPM-X sindrom (akronim označava manično-depresivnu (p)sihozu, (p)iramidalne poremećaje, (p)arkinsonizam i (m)akroorhidizam) i nedavno opisan sindrom duplikacije MECP2.

EPIDEMIOLOGIJA

Bolest pogađa 1-9 od 10 000 živorođene ženske djece. Rijetko se sreće kod muške djece i tada obično dolazi do smrtnog ishoda neposredno po rođenju.

KLINIČKA SLIKA

Bolest ima progresivan tok i klinička slika se razvija u fazama tokom niza godina. Nakon 6 do 18 mjeseci normalnog razvoja, dijete počinje da gubi prethodno stečene vještine (razvojna regresija) kao što su svrsishodni pokreti ruku i sposobnost komunikacije. Nastaju poremećaji koordinacije, ataksija, tremor, karakteristični i nekontrolirani pokreti ruku poput pljeskanja ili trljanja, usporavanje rasta glave (stečena mikrocefalija), epileptički napadi (60-80%), autistično ponašanje, napadi panike, apneje i/ili hiperpneje, problemi pri hranjenju i gutanju, bruksizam, aritmije zbog prolongiranog QT

intervala, skolioza, opstipacija, mišićna slabost, zaostajanje u rastu i drugi rjeđi poremećaji. Nakon perioda brzog pogoršanja, dolazi do stabilizacije nekih neuroloških problema, čak i blagog poboljšanja komunikacijskim vještinama, regresije autističnih osobina i ukupnom poboljšanju ponašanja i društvenih interakcija. Postoji velika varijabilnost u brzini progresije bolesti i težini kliničke slike koja zavisi od vrste mutacije MECP2 gena i nasumične X-inaktivacije.

ETIOLOGIJA

Patogene varijante u MECP2 genu smještenom na X hromozomu (Xq28) nalaze se kod više od 95% klasičnih slučajeva sindroma Rett. Do sada je opisan veliki broj različitih tipova mutacija, missense, nonsense, frameshift, sa preko 300 opisanih jedinstvenih patogenih promjena nukleotida, kao i delecija koje obuhvataju cijeli egzon.

DIJAGNOZA

Dijagnoza je klinička i zasniva se na kriterijima revidiranim od strane Neula i saradnika 2010. godine. Za dijagnozu je potrebno prisustvo regresije, kao neophodan kriterijum, i četiri glavna kriterijuma koji su apsolutno potrebni za dijagnozu klasičnog oblika ove bolesti: djelimičan ili potpuni gubitak stečenih svrsishodnih vještina ruku, djelimičan ili potpuni gubitak govora, abnormalnosti u hodaњу i stereotipni pokreti ruku. Genetički testiranjem dijagnoza se može potvrditi u 95-97% slučajeva.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza uključuje Angelmanov sindrom, poremećaj

vezan za CDKL5 gen, sindrom FOXG1, autizam, cerebralnu paralizu, određene metaboličke poremećaje, perinatalne ili postnatalne traume mozga, razne neurodegenerativne poremećaje i stečene neurološke poremećaje koji su posljedica infekcije i druga slična oboljenja.

PRENATALNA DIJAGNOZA

Prenatalna dijagnoza je moguća u porodicama kod čijeg je bolesnog člana poznata mutacija uz prethodno genetsko savjetovanje.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Kako su patogene mutacije MECP2 u 99% slučajeva novonastale (de novo mutacije) u jednoj od reproduktivnih (germinativnih) ćelija, rizik ponovnog javljanja u narednim trudnoćama majke je nizak, približno 1%. U rijetkim slučajevima zdravi roditelji mogu imati više bolesne djece, što se objašnjava germinativnim mozaicizmom. U izuzetno rijetkim slučajevima, sindrom može biti naslijeđen od majke koja nema simptome ili su oni izrazito blagi zbog inaktivacije X-hromozoma na kom se nalazi mutacija MECP2 gena. Tada rizik za prenošenje mutacije na dijete u svakoj trudnoći iznosi 50%. Za roditelje djeteta koje ima sindrom Rett savjetuje se razgovor sa kliničkim genetičarom, idealno prije naredne trudnoće.

LIJEČENJE

Liječenje se sastoji od liječenja određenih simptoma i ublažavanja tegoba. Potreban je multidisciplinarni pristup kako bi se omogućio što kvalitetniji život oboljelima i njihovim porodicama. Logopedskim

tretmanima se može poboljšati govor ali i neverbalni načini komunikacije. Fizikalna i radna terapija su od velike važnosti za očuvanja aktivnosti ruku, hoda, prevencije i tretmana skolioze, sprečavanje kontraktura i osteoporoze, kao i za poboljšanje mentalnih i socijalnih sposobnosti. Pravilna ishrana je potrebna za normalan rast. Neka djeca s Rett sindromom trebaju visokokaloričnu, uravnoteženu ishranu. Medikamentozno liječenje je usmjereno na poremećaje spavanja i disanja, epileptičke napade, stereotipne pokrete, spastičnost mišića, anksioznost i određene gastrointestinalne poremećaje. Dobri se rezultati liječenja postižu i hidro i muzikoterapijom.

Kako pacijenti sa sindromom Rett imaju povećan rizik od životno opasnih aritmija, kod njih se ne preporučuje niz lijekova koji mogu da dovedu do produženja QT intervala (npr. makrolidn antibiotici). Oboljelog očekuju redovne kontrole kako bi se pratio dalji razvoj i eventualno spriječile neke komplikacije. Potreba za podrškom oboljelima je potrebna cijelog života, kao i psihosocijalna pomoć njihovim porodicama.

PROGNOZA

Mnoge osobe sa Rett sindromom dožive odraslu dob i žive relativno dobro uz stalnu njegu i nadzor. Međutim, postoji povećan rizik od iznenadne i neočekivane smrti izazvane aritmijom.

8.2. Fenilketonurija

Fenilketonurija je autozomno recesivno nasljedna bolest metabolizma koja nastaje usljed nedostatka enzima fenilalanin hidroksilaze koji katalizuje hidroksilaciju fenilalanina u tirozin, dovodeći do nagomilavanja fenilalanina u krvi, mozgu i drugim tkivima organizma. Ako se ne liječi ili se kasno otkrije dovodi do ozbiljnih poremećaja uključujući mentalnu zaostalost, epileptičke napade i probleme sa ponašanjem. Ona je jedna od nastarijih poznatih bolesti metabolizma. Prvi ju je opisao norveški ljekar i naučnik Ivar Asbjorn Folling 1934. godine. To je prva bolest kod koje su uvedeni liječenje djetom i masovni skrining novorođenčadi.

EPIDEMIOLOGIJA

Tačna incidencija nije poznata, ali se smatra da je prosječno iznosi 1:15000 živorođene djece, s tim da postoji velika geografska varijabilnost. Najveća je u Turskoj (1:2600) i Irskoj (1:4500), a najmanja u Finskoj gdje se otkriva kod jedne osobe na 100 000 živorođenih.

KLINIČKA SLIKA

Zahvaljujući skriningu, simptomatska forma ove bolesti je danas vrlo rijetka. Na osnovu koncentracije fenilalanina u krvi razlikujemo klasičnu fenilketonuriju (koncentracija fenilalanina u krvi veća od 1200 $\mu\text{mol/L}$), blagu fenilketonuriju (600-1200 $\mu\text{mol/L}$) i ne-PKU hiperfenilalaninemiju kod koje su vrijednosti fenilalanina iznad normalnih ali ne prelaze 600 $\mu\text{mol/L}$. Oboljeli od fenilketonurije se rađaju bez kliničkih simptoma bolesti. Nakon nekoliko nedjelja,

zbog porasta koncentracije fenilalanina u krvi, javlja se uporno povraćanje, nenapredovanje, gubitak tjelesne težine i hipotonija. Ukoliko se sa dijagnozom zakasni i liječenje ne započne na vrijeme, posljedice su teške i najvećim dijelom ireverzibilne. Jedna polovina oboljele djece ima tešku mentalnu zaostalost. Prisutni su i različiti poremećaji ponašanja, hiperaktivnost, stereotipije, autizam, tremor i hiperrefleksija, koji su reverzibilne prirode i zavise od nivoa fenilalanina u krvi. Kod jedne četvrtine oboljelih mogu se vidjeti EEG promjene ili klinički manifestna epilepsija, često miokloničkog tipa, koja je nerijetko farmakorezistentna. Kod oko 90% oboljelih pregledom mozga pomoću MR nalaze se promjene bijele moždane mase. Zbog smanjene količine tirozina javlja se i poremećaj u stvaranju pigmenta kože tako da su djeca svijetle kose, svijetlih očiju, često sa ekcematoznim i seboroičnim promjenama i sa znatno manjim brojem pigmentnih nevusa u odnosu na zdravu djecu. Ekskrecija fenilalanina i njegovih metabolita fenilpirogroždane i orto-hidroksifenilsirćetne kiseline putem urina i znoja dovodi do neprijatnog mirisa koji podsjeća na miris miševa. Promjene na koži i karakterističan miris su reverzibilne prirode i gube se u toku djeteta sa smanjenim unosom fenilalanina. Kod jednog broja oboljelih javlja se i osteopenija kao i deficit vitamina B12, čiji nedostatak je najvjerojatnije povezan sa hipoproteinskom djetetom.

ETIOLOGIJA

Biohemijski defekt kod fenilketonurije je najčešće funkcionalni nedostatak jetrenog enzima fenilalanin hidroksilaze koji dovodi do povećanja koncentracije fenilalanina u krvi, mozgu i drugim tkivima. Gen koji kontrolira sintezu fenilalanin hidroksilaze naziva se PAH gen i nalazi se na dugom kraku hromozoma 12 (12q23.2). Danas je poznato više od 1000 njegovih mutacija.

DIJAGNOZA

Dijagnoza fenilketonurije se postavlja na osnovu povećane koncentracije fenilalanina u krvi. Gornji referentni nivo za fenilalanin u ukupnoj krvi je 150 $\mu\text{mol/L}$ kod novorođenčadi ili 120 $\mu\text{mol/L}$ kod starije djece. Danas se dijagnoza najčešće postavlja novorođenačkim skriningom, prije pojave simptoma bolesti.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza klasične fenilketonurije uključuje druge oblike hiperfenilalaninemije, kao što je deficit koenzima tetrahidrobiopterina (BH4) koji je potreban za normalnu funkciju fenilalanin hidrosilaze. Pored hiperfenilalaninemije kod ovih osoba postoji i nedostatak neurotransmitera kateholamina i serotonina u mozgu zbog čega se kod njih liječenje, pored dijetom, provodi i nadoknadom BH4 i neurotransmitera.

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA

Prenatalno testiranje je teoretski moguće ukoliko su poznate mutacije koje izazivaju bolest kod bolesnog člana porodice.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Bolest se nasljeđuje autozomno recesivno, te je rizik za svako dijete roditelja koji su nosioci mutacije 25%.

LIJEČENJE

Liječenje uključuje dijetu siromašnu fenilalaninom, zajedno s medicinskom formulom bez fenilalanina koja osigurava dovoljan unos proteina i drugih esencijalnih nutrijenata, koja prema aktuelnim preporukama treba biti doživotna. Postoji i enzimska supstituciona terapija koja je odobrena za odrasle pacijente koji, uprkos liječenju, imaju visoke koncentracije fenilalanina u krvi, a u toku su ispitivanja genske terapije.

MATERNALNA FENILKETONURIJA

Iako djeca majki koje boluju od fenilketonurije obično nemaju fenilketonuriju, mogu imati mentalnu zaostalost i druge probleme usljed fetotoksičkog efekta visokog nivoa fenilalanina u krvi majke tokom trudnoće. Zato trudnoća kod žena koje boluju od fenilketonurije treba da bude planirana i vrlo dobro kontrolisana.

PROGNOZA

Kada se bolest otkrije na vrijeme i liječenje započne najkasnije do kraja prvog meseca života, prognoza je dobra i oboljele osobe imaju normalan život.

8.3. Mišićna distrofija Duchenne

Mišićna distrofija Duchenne je X-vezano nasljedno oboljenje koje se karakteriše progresivnom mišićnom slabosti i degeneracijom skeletnih i srčanog mišića.

EPIDEMIOLOGIJA

Bolest prvenstveno, ali ne isključivo, pogađa muški pol i smatra se da se nalazi kod jednog od 3 500 do 9 300 živorođene muške djece.

KLINIČKA SLIKA

Kod bolesnika dolazi do progresivne degeneracije mišića, gubitka sposobnosti hodanja, respiratorne i srčane slabosti i prijevremene smrti. Prvi simptomi mogu nastati u ranom djetinjstvu. Oboljeli dječaci mogu pokazivati kašnjenje u prohodavanju, ali i u razvoju govora, mogu imati autizam i probleme u ponašanju, poput poremećaja pažnje, hiperaktivnosti, anksioznosti i opsesivno kompulzivnih poremećaja. Neliječena djeca rijetko postižu sposobnost trčanja ili skakanja. Stanje brzo napreduje i dijete razvija gegajući hod i pozitivan Gowersov znak. Penjanje uz stepenice postaje teško i dijete često pada. Gubitak samostalnog hodanja nastupa između 6 do 13 godina, u prosjeku sa 9,5 godina, kod pacijenata koji nisu liječeni kortikosteroidima. Pacijenti koji primaju ove lijekove duže mogu samostalno hodati. Jednom kada se sposobnost kretanja

izgubi, razvijaju se kontrakture zglobova i skolioza. Neliječeni pacijenti umiru u kasnim tinejdžerskim do ranim dvadesetim godinama od respiratorne insuficijencije ili kardiomiopatije. Žene koje su nosioci mutacije najčešće su bez simptoma, ali imaju rizik za nastanak kardiomiopatije. Rijetki su primjeri djevojčica sa mišićnom distrofijom Duchenne. Kod njih je, zavisno od genetskog mehanizma, klinička slika jednaka ili nešto blaža od one koja se nalazi kod dječaka.

ETIOLOGIJA

U osnovi bolesti je mutacija u genu DMD smještenom na X hromozomu u regionu Xp21.2 koja dovodi do poremećaja sinteze proteina sarkoleme distrofina. Usljed nedostatka distrofina dolazi do degeneracije mišićnih vlakana i mišićno tkivo biva nepovratno zamijenjeno kolagenom i masnim tkivom. Najčešće mutacije u DMD genu su delecije, dok su tačkaste mutacije, poput nonsense mutacija, značajno rjeđe.

Mišićna distrofija Duchenne kod djevojčica se može objasniti monozomijom za X hromozom (sindrom Turner) kada postoji samo jedan X hromozom pri čemu se na njemu nalazi mutacija DMD gena, zatim pogrešnom inaktivacijom X-hromozoma kod djevojčica koje su heterozigotni nosioci mutacije ili postojanjem bialelne mutacije.

DIJAGNOZA

Na dijagnozu se postavlja sumnja na osnovu kliničke slike, porodične anamneze i laboratorijskih nalaza. Serumska kreatin kinaza je kod oboljelih 100-200 puta veća od normalnog nivoa. Genetičko testiranje je zlatni standard za postavljanje dijagnoze i uključuje MLPA analizu kojom se detektuju delecija i duplikacija egzona i potpuno sekvenciranje DMD gena koje otkriva male

delecije i duplikacije i tačkaste mutacije. Genetičko testiranje u nekim slučajevima, pored postavljanja dijagnoze, omogućava i specifično liječenje.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza uključuje teške forme mišićne distrofije Becker i različite pojasne mišićne distrofije.

PRENATALNA DIJAGNOZA

Prenatalna dijagnoza je moguća u porodicama u kojima je dijagnoza potvrđena genetičkim testiranjem kod oboljelog člana.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Mišićna distrofija Duchenne je X-vezana recesivna bolest i u oko dvije trećine slučajeva mutacija je naslijeđena od majke. Tada rizik da će naslijediti mutaciju za braću i sestre bolesnog dječaka iznosi 50%, s tim da su sestre obično bez tipičnih simptoma. Kod jedne trećine bolesnih dječaka radi se o novonastaloj mutaciji u DMD genu i tada je rizik za naredno dijete roditelja nizak, oko 1%.

LIJEČENJE

Međunarodni standardi njege preporučuju multidisciplinarni pristup. Fizioterapija uključuje pasivno istezanje i noćne ortoze za gležanj i stopala za smanjenje tendo-Ahilove kontrakture. Liječenje kortikosteroidima je zlatni standard. Preporuka je da se liječenje kortikosteroidima započne rano, kada motoričke

sposobnosti djeteta postignu plato, obično oko 4. ili 5. godine. Komplikacije terapije kortikosteroidima moraju se liječiti i uključuju: kontrolu tjelesne težine, zaštitu želuca, praćenje i liječenje osteoporoze, liječenje katarakte i glaukoma. Zbog zahvaćenosti srčanog mišića kod ove bolesti neophodno je redovno praćenje od strane kardiologa i profilaktičko liječenje ACE inhibitorima ili beta inhibitorima. Zahvaćenost respiratorne muskulature zahtijeva praćenje respiratorne funkcije, procjenu hipoventilacije u snu i pravovremeno uvođenje BiPAP-a (dvostepeni pozitivan pritisak u disajnim putevima). Kod starijih pacijenata preporučuje se pojačanje kašlja i vakcine protiv pneumokoka i gripa. Za korekciju skolioze može biti potrebna operacija. Kod pacijenata kod kojih je bolest uzrokovana nonsense mutacijom postoji lijek koji modifikuje tok bolesti, ali su i dalje kortikosteroidna i fizikalna terapija osnovni vidovi liječenja kod ove bolesti.

PROGNOZA

Mišićna distrofija Duchenne je teško oboljenje i očekivano trajanje života oboljelih je manje od 30 godina.

8.4. Spinalna mišićna atrofija

Spinalna mišićna atrofija je rijetka autozomno recesivno nasljedna neuromišićna bolest kod koje dolazi do gubitka donjeg motornog neurona i posljedično do atrofije mišića, mišićne slabosti i gubitka tetivnih refleksa. Dominantno je zahvaćena proksimalna muskulatura. Spinalna mišićna atrofija je vodeći hereditarni uzrok umiranja dojenčadi i male djece.

EPIDEMIOLOGIJA

Prosječna incidenca spinalne mišićne atrofije procjenjuje se da iznosi 1 na 10 000 živorođenih, a prevalenca na 1-2 na 100 000, zbog toga što je životni vijek kod najčešćeg tipa ove bolesti, tipa 1, manji od dvije godine.

KLINIČKA SLIKA

Prema starosti pacijenta u trenutku kada se bolest ispoljila i najvišem postignutom stepenu razvoja, razlikujemo četiri osnovna tipa ove bolesti koji se prezentuju rasponom kliničke slike od progresivne mišićne slabosti i prerane smrti, sve do blagog gubitka motornih neurona i normalnog životnog vijeka. Kod tipa 1, koji je prisutan kod 60% oboljelih, simptomi nastaju u prvih 6 mjeseci. Djeca imaju slabu sposobnost sisanja i gutanja, tetivni refleksi su im oslabljeni ili ugašeni. Prisutno je paradoksalno disanje, zvonast grudni koš i razvija se respiratorna insuficijencija. Mogu nastati i

blage kontrakture koljena i, rjeđe, laktova i skolioza. Klasično, bez novih genskih ili gen-usmjerenih terapija, ovi bolesnici nikad ne nauče da sjede. Kod bolesnika sa tipom 2, bolest počinje kasnije, između 7. i 18. mjeseca. Bolesnici sa ovim tipom bolesti obično nauče da sjede, ali ne i da hodaju. Kod tipa 3 spinalne mišićne atrofije simptomi počinju poslije 18. mjeseca. Ovi bolesnici nauče da hodaju, ali tu sposobnost vremenom mogu da izgube. Tip 4 se karakteriše početkom u odrasloj dobi i predstavlja blago oboljenje. Prema dosadašnjim saznanjima, spinalna mišićna atrofija ne utiče na mozak i kognitivne funkcije.

ETIOLOGIJA

Bolest je posljedica gubitka funkcije gena SMN1 usljed koje dolazi do manjkave sinteze proteina SMN koji je potreban za preživljavanje donjih motornih neurona i, posljedično, do njihovog gubitka u jezgri kičmene moždine i moždanog stabla. Bez nadražaja od strane motornog neurona, mišićne ćelije atrofiraju, što dovodi do slabosti mišića. Najveći broj oboljelih (95-98%) posjeduje homozigotnu (bialelnu) deleciju egzona 7 SMN1 genu, a 2-5% oboljelih su kombinovani heterozigoti sa delecijom na jednom i tačkastom mutacijom na drugom lokusu. Vrlo rijetki su primjeri sa tačkastom mutacijom na oba lokusa i tada se najčešće radi o konsangvinitetu roditelja.

Pored SMN1 gena, za proizvodnju SMN proteina značajan je i SMN2 gen koji se nalazi u njegovoj blizini i od njega se razlikuje samo u jednom baznom paru u egzonu 7. Zbog te male razlike, SMN2 gen proizvodi značajno manje SMN proteina. Međutim, SMN2 gen može imati različit broj kopija i samim tim proizvoditi različitu količinu SMN proteina, što je razlog različite težine kliničke slike. SMA bolesnik s manjim brojem SMN2 kopija ima manje proizvedenog SMN proteina i, zbog toga, težu kliničku sliku.

DIJAGNOZA

Sa otkrićem novih terapija koje modifikuju tok bolesti, a čiji uspjeh direktno zavisi od vremena početka liječenja, novorođenački skrining na ovo oboljenje je dobio smisao i uvodi se u sve većem broju zemalja. U nedostatku skrininga, na dijagnozu može ukazati pojava slabosti mišića i hipotonije, gubitak tetivnih refleksa, tipičan respiratorni obrazac sa preovladavanjem pokreta dijafragme u odnosu na slabe interkostalne pokrete i tremor. Dijagnoza se potvrđuje genetičkim testiranjem, pri čemu je zlatni standard MLPA analiza kojom se utvrđuje broj kopija SMN1 i SMN2 gena. Ponekad je potrebno uraditi i sekvenciranje SMN1 gena u cilju otkrivanja tačkastih mutacija.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza uključuju druge spinalne mišićne atrofije s ranim početkom (infantilni početak X-vezana spinalna mišićna atrofija i spinalna mišićna atrofija s respiratornim distresom tipa 1), kongenitalne mišićne distrofije, kongenitalne miopatije, kongenitalne miastenične sindrome i neke poremećaje metabolizma ugljikohidrata (bolest skladištenja glikogena zbog nedostatka kisele maltaze).

PRENATALNA DIJAGNOZA

Prenatalna dijagnoza je moguća genetičkim testiranjem amniocita ili uzorka horionskih resica i treba je ponuditi parovima koji imaju ili su imali dijete sa ovom bolešću.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Nasljeđivanje je kod spinalne mišićne atrofije autosomno recesivno. U većini slučajeva oba su roditelja nosioci mutacije SMN1 gena zbog čega je rizik za svako njihovo dijete 25%. U oko 2% slučajeva bolest je posljedica de novo mutacije na jednom lokusu i tada je rizik za naredno dijete roditelja nizak. Učestalost nosioca u opštoj populaciji je 1:50. To su zdravi ljudi, često nesvjesni da nose mutaciju. Porodicama bolesnog djeteta je potrebno ponuditi genetsko savjetovanje. Status nosioca kod roditelja, braće, sestara i drugih članova porodice oboljelog djeteta se može utvrditi genetičkim testiranjem, idealno prije ili na samom početku trudnoće.

LIJEČENJE

Simptomatsko liječenje je multidisciplinarno i ima za cilj poboljšanje kvalitete života. To uključuje respiratornu podršku (neinvazivnu ventilaciju i aspiraciju sekreta iz disajnih puteva), fizioterapiju, gastrostomiju i liječenje antibioticima u slučaju plućne infekcije. U posljednjih nekoliko godina, odobrene su i sve više dostupne inovativne terapije, poput genske i SMN2 gen-usmjerenih terapija, koje su produžile životni vijek, poboljšale njegov kvalitet i revolucionarno promijenile naš pogled na ovo oboljenje. SMN2 gen-usmjerene terapije su sada dostupne i za oboljele u Republici Srpskoj.

PROGNOZA

Prognoza je kod neliječenih pacijenata loša i većina sa tipom 1 ih umire u prve dvije godine zbog respiratorne insuficijencije. Zahvaljujući novim terapijama prognoza se značajno poboljšala.

8.5. Cistična fibroza

Cistična fibroza je autozomno recesivno nasljedna bolest koju karakteriše nakupljanje gustog, viskoznog sekreta koji dovodi do oštećenja mnogih organa. Najčešći znakovi i simptomi ovog oboljenja uključuju progresivno oštećenje respiratornog sistema i hronične probleme sa probavnim sistemom.

EPIDEMIOLOGIJA

Postoje velike varijacije u učestalosti cistične fibroze među rasama. Najveća učestalost je među pripadnicima bijele rase (1 na 2 500 do 3 500 živorođene djece) kod koje predstavlja i najčešće nasljedno oboljenje. Postoje velike varijacije u obe stope ovisno o geografskoj lokaciji.

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika cistične fibroze je vrlo varijabilna. U mnogim slučajevima simptomi počinju neposredno po rođenju, ali nisu rijetki ni slučajevi kod kojih se oni javljaju značajno kasnije u djetinjstvu ili čak u odrasloj dobi. Nakupljanje gustog, viskoznog sekreta može dovesti do opstrukcije respiratornih puteva, što dovodi do teških problema s disanjem i infekcija u plućima. Bolesnici zbog toga imaju hronični kašalj i otežano disanje. Vremenom, nakupljanje sluzi i infekcije dovode do trajnog oštećenja pluća, uključujući stvaranje ožiljnog tkiva (fibroze) i bronhiektazije. Većina ljudi sa cističnom fibrozom ima i probavne smetnje. Neka novorođenčad imaju mekonijumski ileus kao prvi znak ove bolesti. Gust sekret često oštećuje pankreas narušavajući njegovu sposobnost da proizvodi

inzulin i probavne enzime. Problemi s probavom mogu dovesti do dijareje, pothranjenosti i usporenog rasta. U adolescenciji ili odrasloj dobi, nedostatak inzulina može dovesti do pojave oblika dijabetesa poznat kao dijabetes melitus povezan s cističnom fibrozom. Osobe s blagim fenotipovima mogu u djetinjstvu imati samo blage respiratorne simptome ili oni mogu potpuno izostati, ali kasnije u životu kod njih može doći do pojave bronhiektazija ili pankreatitisa. Oboljeli muškarci često imaju opstruktivnu azoospermiju zbog kongenitalnog bilateralnog odsustva sjemenovoda.

ETIOLOGIJA

U osnovi bolesti je bialelna disfunkcija CFTR gena, koji se nalazi na dugom kraku sedmog hromozoma (7q31.2). Ovaj gen kodira sintezu proteina CFTR koji je transmembranski regulator provodljivosti za jone hlora. Kod cistične fibroze poremećena je funkcija CFTR proteina čime je onemogućen izlazak jona hlora iz ćelija u lumen izvodnih kanala egzokrinih žlijezda. Kako CFTR protein reguliše i funkciju epitelnih natrijumskih kanala, u slučaju kada on nije funkcionalan, dolazi do prekomjerne apsorpcije jona natrijuma u ćelije i povlačenja vode iz lumena kanala. Zbog toga u njima ostaje gust, viskozan sekret koji dovodi do opstrukcije lumena izvodnih kanala. Najčešća mutacija u CFTR genu je delta F508 koja se nalazi u homozigotnoj formi kod oko 70% oboljelih.

DIJAGNOZA

Dijagnoza zahtijeva tipičnu kliničku sliku i laboratorijski potvrđenu disfunkciju CFTR proteina testiranjem znoja ili prisustvo dvije mutacije CFTR gena koje izazivaju bolest na heteroalelima. Skrining novorođenčadi omogućava otkrivanje oboljele djece prije pojave simptoma.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Cističnu fibrozu može oponašati bilo koji uzrok bronhiektazija, uključujući primarnu cilijarnu diskineziju, imunodeficijencije, autoimune bolesti, neliječenu pneumoniju ili gastroezofagealni refluks. Neka neobična ili rijetka stanja lažno povećavaju hloride u znoju.

PRENATALNA DIJAGNOZA

Prenatalna dijagnoza je moguća genetičkim testiranjem amniocita ili uzorka horionskih resica ukoliko su poznate mutacije kod oboljelog člana porodice.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Nasljeđivanje je kod cistične fiboze autosomno recesivno. U većini slučajeva oba su roditelja nosioci mutacije, zbog čega je rizik za svako njihovo dijete 25%. Učestalost nosioca iznosi mutacija CFTR gena je u opštoj populaciji visoka i iznosi oko 1:25. Porodicama bolesnog djeteta je potrebno ponuditi genetsko savjetovanje. Status nosioca kod roditelja, braće, sestara i drugih članova porodice može se utvrditi genetičkim testiranjem, idealno prije ili na samom njenom početku.

LIJEČENJE

Liječenje osoba sa cističnom fibrozom je kompleksno i uključuje pravilnu ishranu, supstituciju enzima pankreasa, inhalaciju bronhodilatatorima, antibiotsku inhalatornu terapiju, intravensku

antibiotsku terapiju, inzulinsku terapiju, vitaminske i kalorijske suplemente. Veoma je značajno redovno sprovoditi fizikalnu terapiju koja ima za cilj odstranjivanje sekreta iz pluća, za šta danas postoje i posebna pomagala u vidu prsluka koji stvara vibracije. Za uspjeh liječenja je značajno rano započinjanje sa primjenom terapije i njeno pravilno i doživotno sprovođenje, što podrazumijeva rano prepoznavanje bolesti i redovne kontrole i strogo pridržavanje uputstava specijaliste pulmologa. Zahvaljujući novim terapijama, liječenje sad prelazi sa rješavanja simptoma na ispravljanje biohemijskih defekata i obnavljanje funkcije hloridnih kanala. Lijek Kaftrio, koji je odnedavno dostupan i oboljelima od cistične fibroze u Republici Srpskoj, namijenjen je oboljelima koji su homozigoti ili složeni heterozigoti za delta F508 mutaciju. Dva sastojka ovog lijeka, eleksaktafor i tezaktafor, povećavaju količinu CFTR proteina na površini ćelije, dok treći sastojak, ivaktafor, poboljšava njegovu aktivnost. Ove akcije se kombinuju kako bi sekret u plućima i digestivni sokovi postali manje gusti, čime se doprinosi ublažavanju simptoma bolesti.

PROGNOZA

Stepen bolesti pluća kod bolesnika sa cističnom fibrozom je danas glavni prediktor preživljavanja. Zahvaljujući napretku u liječenju, životni vijek oboljelih je sada značajno duži i očekuje se da bi se sa novim terapijama mogao povećati na skoro 50 godina.

8.6. Hemofilija A

Hemofilija A je genetski poremećaj koji se karakteriše spontanim ili produženim krvarenjima zbog nedostatka faktora koagulacije VIII. Prvenstveno, ali ne isključivo, pogađa muškarce.

EPIDEMIOLOGIJA

Hemofilija A je najčešći oblik hemofilije. Prevalencija se procjenjuje na oko 1 na 6 000 muškaraca.

KLINIČKA SLIKA

Nedostatak aktivnosti faktora koagulacije VIII dovodi do produženog krvarenja nakon povreda, vađenja zuba ili operacija, te odgođenim ili ponovnim krvarenjem prije potpunog zarastanja rane. Kod umjereno teških i teških oblika javljaju se i spontana krvarenja. Vrijeme pojave krvarenja, njegova težina i učestalost povezani su sa nivoom aktivnosti faktora VIII.

Kod teške hemofilije, biološka aktivnost faktora VIII je manja od 1%. Kod ovih osoba dijagnoza se obično postavi u prve dvije godine života. Prva krvarenja se javljaju najčešće u vrijeme kada dijete uči da hoda, ali i u novorođenačkom periodu moguće je da dođe do intra- ili ekstrakranijalnog krvarenja. Bez profilaktičkog tretmana, u prosjeku svakog mjeseca bolesno dijete ima dvije do pet epizoda spontanog krvarenja, uključujući spontano krvarenje u zglobovima (hemartroze) i mišićima (hematomi), produženo krvarenje ili pretjeran bol i oticanje kod manjih povreda, operacija i vađenja zuba.

Ponovljene hemartroze dovode do nastanka trajnih deformiteta zglobova i invaliditeta.

Kod osoba sa umjereno teškom hemofilijom, kod koje biološka aktivnost faktora VIII iznosi između 1% i 5%, rijetka su spontana krvarenja, ali nastaju produžena ili odgođena krvarenja nakon relativno manje povrede, operacije i vađenja zuba. Bolest se kod njih obično dijagnostikuje prije pete ili šeste godine života. Broj epizoda krvarenja varira, od jednom mjesečno do jednom godišnje.

Osobe sa blagom hemofilijom A imaju biološku aktivnost faktora VIII između 6% i 40%. Oni nemaju epizode spontanog krvarenja, ali bez terapije prije i poslije operativnih zahvata ili važenja zuba kod njih dolazi do abnormalnog krvarenja. Učestalost epizoda krvarenja značajno se razlikuje, od jednom godišnje do jednom u deset godina. Osobe s blagom hemofilijom A često se dijagnostikuju tek kasnije u životu ili ostaju neprepoznate.

Žene koje imaju hemofiliju (heterozigoti, homozigoti ili složeni heterozigoti) sa niskom aktivnošću faktora VIII su pod rizikom od krvarenja koji je uporediv sa onim kod muškaraca sa sličnom težinom hemofilije.

ETIOLOGIJA

Uzrok hemofilije A su mutacije (patogene varijante) u genu F8, smještenom na X hromozomu u regionu Xq28, koji kodira faktor koagulacije VIII.

DIJAGNOZA

Na dijagnozu ukazuje pozitivna anamneza o krvarenju i produženo

vrijeme koagulacije (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, aPTT), a dijagnoza se postavlja na osnovu izmjerene niske aktivnosti faktora koagulacije VIII u prisustvu normalnog, funkcionalnog nivoa von Willebrandovog faktora. Identifikacijom hemizigotne patogene varijante u genu F8 genetičkim testiranjem potvrđuje se dijagnoza. Dijagnoza kod žena sa simptomima hemofilije se postavlja na osnovu smanjene aktivnosti faktora VIII i normalnog, funkcionalnog nivoa von Willebrandovog faktora, a potvrđuje se genetičkom analizom. Kako samo oko 30% žena koje su heterozigotni nosioci ima aktivnost faktora koagulacije VIII manju od 40%, određivanje njegovog nivoa nije pouzdan način za njihovu identifikaciju.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza uključuje von Willebrandovu bolest i druge poremećaje koagulacije koji dovode do produženog vremena zgrušavanja, posebno kombinovani nedostatak faktora V i faktora VIII.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Hemofilija A je X-vezano nasljedno oboljenje. Rizik za braću i sestre muškog bolesnika zavisi od genetskog statusa majke, a rizik za braću i sestru ženskog bolesnika zavisi od genetskog statusa majke i oca. Ako majka posjeduje patogenu varijantu u genu F8, šansa da je prenese djetetu u svakoj trudnoći iznosi 50%. Ako otac ima patogenu varijantu u istom genu, on će je prenijeti svim svojim kćerkama, a ne prenosi je svojim sinovima. Muškarci koji naslijede patogenu varijantu će imati hemofiliju i njena težina obično odgovara težini bolesti drugih oboljelih muškaraca u njegovoj porodici. Žene koje naslijede patogenu varijantu od jednog od roditelja su heterozigoti i najčešće su bez simptoma (asimptomatski nosioci). Otprilike 30%

žena koje su heterozigoti ima aktivnost faktora VIII nižu od 40% i izložene su riziku od krvarenja koje je obično uporedivo s onim kod muškaraca sa sličnom težinom hemofilije A (simptomatski nosioci).

Otprilike 30% oboljelih muškaraca nema porodičnu anamnezu pozitivnu za hemofiliju A. Tada je najčešće njihova majka heterozigotni nosilac patogene varijante F8, rjeđe kod nje postoji germinativni mozaicizam, a moguće je i da se kod oboljelog muškarca radi o novonastaloj (de novo) mutaciji.

Nakon što se identifikuje patogena varijanta u genu F8 kod oboljelog člana porodice, savjetuje se ispitati majku kako bi se mogla dati informacija o riziku za njeno naredno potomstvo i planirati genetičko testiranje za rizične članove porodice.

PRENATALNA DIJAGNOZA

U slučaju da je poznata mutacija u genu F8 kod oboljelog člana porodice i da se utvrdilo da je trudnica njen nosilac, moguće je teoretski uraditi prenatalno genetičko ispitivanje, ali se ono u praksi rijetko radi.

LIJEČENJE

Liječenje se sastoji u supstitucionoj terapiji, primjeni faktora VIII, ranije u vidu koncentrata iz plazme, a sada rekombinantnog faktora čime je pored liječenja epizodnih krvarenja omogućena i njegova profilaktička primjena. Najčešća komplikacija ove terapije je stvaranje inhibitornih antitijela na primijenjeni faktor. Nedavno su odobreni faktori koagulacije sa dužim poluživotom u plazmi koji omogućavaju šire intervale između tretmana i nefaktorske terapije, kao što je emicizumab (bispecifično antitijelo koje oponaša funkciju faktora VIIIa). Druge nefaktorske terapije i genska terapija

su u razvoju. Kod osoba sa blagom, i nekih sa umjereno teškom hemofilijom, može se koristiti desmopresin acetat za povećanje nivoa faktora VIII tako da ne moraju koristiti faktore zgrušavanja za zaustavljanje epizoda krvarenja. Epsilon aminokaproinska kiselina je lijek koji sprječava razbijanje krvnih ugrušaka zbog čega se može koristiti za krvarenja u ustima jer blokira supstancu koja se nalazi u pljuvački koja razgrađuje ugruške. Hirurške intervencije, prije svega ortopedske operacije, mogu se izvoditi, ali u specijaliziranim centrima. U Republici Srpskoj je oboljelima od hemofilije na raspolaganju veći broj lijekova, od kojih neki spadaju u najsavremenije terapije hemofilije.

PROGNOZA

Ako se bolest ne liječi, njen tok je težak i povezan sa nastankom invaliditeta i skraćenim životnim vijekom. U prošlosti su bolesnici bili u riziku da obole od krvno prenosivih bolesti, poput HIV-a i hepatitisa B i C. Međutim, zahvaljujući trenutnim terapijskim pristupima, prognoza je danas značajno bolja i životni vijek oboljelih je u bogatim zemljama približno jednak prosječnom životnom vijeku muškaraca.

8.7. Nasljedna bulozna epidermoliza

Nasljedna bulozna epidermoliza je grupa oboljenja koje se karakterišu stvaranjem plikova (bula) i rana čak i nakon slabog dodira, kao rezultat strukturne abnormalnosti kože i sluznice.

EPIDEMIOLOGIJA

Svi tipovi bulozne epidermolize su rijetki. Ukupna incidencija bolesti iznosi otprilike 1 na 50 000 živorođenih.

KLINIČKA SLIKA

Plikovi se kod oboljelih od bulozne epidermolize stvaraju na koži, a često i na sluznicama. Mogu biti lokalizovani, ograničeni na neke dijelove tijela poput šaka, stopala, koljena ili laktova, a mogu da budu i generalizovani, odnosno da zahvataju i mnogo veće površine. Kod blažih oblika bolesti, rane zarastaju normalno, ali kod težih zarastanje je praćeno formiranjem ožiljaka i trajnih oštećenja, kao što su srastanje prstiju i smanjenje pokretljivosti zglobova, što sve ima za posljedicu otežano kretanje i obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Plikovi i rane mogu se javljati na sluzokoži usta i organa za varenje što može dovesti do problema pri hranjenju, koji, zajedno sa ostalim problemima, dovode do neuhranjenosti i anemije. Kod oboljelih od bulozne epidermolize veća je učestalost karcinoma kože.

Osnovni tipovi bulozne epidermolize definišu se prema sloju kože koji se odvaja. Neožiljna ili epidermolitska epidermoliza (epidermolysis bullosa simplex) se karakteriše stvaranjem plikova unutar epidermisa. Mogu se razviti lokalizirani ili generalizirani plikovi, koji obično zarastaju bez ožiljka. To je najčešći tip bolesti (70% svih slučajeva) i smatra se najblažim, a obično se nasljeđuje autosomno dominantno. Kod junkcijske ili atrofične bulozne epidermolize plikovi se stvaraju unutar lamine lucide (srednji dio zone bazalne membrane kože). Može biti lokalizovanog ili generalizovanog oblika, a u mnogim slučajevima zahvaćene su i sluznice. Pacijenti često imaju lezije larinksa i traheje koje dovode do njihove stenoze. Postoji tendencija stvaranja ožiljaka. Ovaj tip bolesti ima oko 5% oboljelih, smatra se najtežim i nasljeđuje se autosomno recesivno. Treći tip je distrofična ili ožiljna bulozna epidermoliza kod koje se plikovi formiraju u lamini densi unutar zone bazalne membrane i gornjeg dermisa. Izaziva generalizovano stvaranje plikova na koži i sluznicama i dovodi do stvaranja ožiljaka. Opisani su blaži i teži podtipovi. Kod težih dolazi do nastanka kontraktura zglobova, fuzije prstiju i stenoze jednjaka. Nasljeđivanje je autosomno dominantno ili recesivno. Kindlerov sindrom je rijedak tip bulozne epidermolize kod koga se plikovi mogu pojaviti na više nivoa unutar zone bazalne membrane ili u slojevima kože ispod nje. Generalizirani plikovi prisutni su na rođenju, a kasnije nastaju karakteristične poikilodermatozne pigmentacije i fotosenzitivnost. Stvaraju se atrofični ožiljci. Nasljeđivanje Kindlerovog sindroma je autozomno recesivno. U okviru ove podjele, do danas je registrovano preko 20 podtipova koji se razlikuju prema kliničkoj slici, morfološkim promjenama ili načinu nasljeđivanja. Svaki podtip ima svoje karakteristične simptome, koji variraju od relativno blagih do teških, čak i sa smrtnim ishodom.

ETIOLOGIJA

Poznato je da svaki podtip bulozne epidermolize proizlazi iz mutacija unutar gena koji kodiraju za nekoliko različitih proteina, od kojih je svaki uključen u održavanje strukturne stabilnosti keratinocita ili adhezije keratinocita na osnovni dermis. Zbog promjene u količini i/ili strukturi ovih proteina kod bulozne epidermolize dolazi do odvajanja različitih slojeva u koži i sluznicama i stvaranja plikova.

DIJAGNOZA

Bulozna epidermoliza se dijagnostikuje i podklasifikuje na osnovu podataka iz lične i porodične anamneze, rezultata imunofluorescentnog antigenskog mapiranja, transmisiona elektronske mikroskopije, a u nekim slučajevima i genetičkim testiranjem.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U većini slučajeva dijagnoza ove bolesti je za ljekara, posebno dermatologa, očigledna. U neonatalnom periodu, međutim, treba razmotriti intrauterinu infekciju herpes virusom, posebno ako je porodična anamneza negativna ili ako je klinička slika atipična. Ostala stanja koja se mogu smatrati dijelom diferencijalne dijagnoze su bulozna kongenitalna ihtioziformna eritroderma, Siemensova bulozna ihtioza, ektodermalna displazija, bulozni pemfigoid, traumatski plikovi i slične kožne bolesti.

PRENATALNA DIJAGNOZA

U prošlosti se prenatalna dijagnoza dobijala imunofluorescentnim antigenskim mapiranjem i transmisijom elektronskom mikroskopijom na uzorcima kože fetusa. Danas je dostupna prenatalna genetička dijagnostika u porodici kod čijeg je bolesnog člana poznata mutacija.

GENETSKO SAVJETOVANJE

Bulozna epidermoliza se nasljeđuje ili autosomno dominantno ili autosomno recesivno, ovisno o tipu i podtipu. Zavisno od načina nasljeđivanja, razlikuje se i rizik za ponovnu pojavu oboljenja. Porodicama oboljelih treba ponuditi genetsko savjetovanje.

LIJEČENJE

Optimalno liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup, a sastoji se prvenstveno u zaštiti kože od traume, njenoj njezi, prevenciji sekundarne infekcije, nutritivnoj podršci i ranim medicinskim ili hirurškim intervencijama za liječenje ekstrakutanih komplikacija kad god je to moguće. Nedavno je odobren lijek topikalni gel Filsuvez (Oleogel-S10) za liječenje rana na koži kod odraslih i djece starije od 6 mjeseci. Filsuvez gel sadrži velike količine jedinjenja betulin koji može da podstakne zarastanje rana.

PROGNOZA

Prognoza bulozne epidermolize u velikoj mjeri ovisi o tipu bolesti, načinu liječenja i opštem zdravstvenom stanju bolesnika. Većina pacijenata, posebno onih sa neožiljnim i nekih sa distrofičnim tipom bolesti, ima normalan životni vijek. Nasuprot tome, pacijenti sa junkcijskim tipom bolesti izloženi su velikom riziku od prijevremene smrti.

Korišteni izvor informacija:

Centar za rijetke bolesti Republike Srpske

Vodič za rijetke bolesti u Republici Srpskoj je izrađen sa ciljem omogućavanja osnovnih informacija o rijetkim bolestima u Republici Srpskoj, radi lakše dostupnosti vama, **zdravstvenim radnicima**, u svrhu upoznavanja sa trenutnim propisima u Republici Srpskoj, načinom evidentiranja, dijagnostike i prepoznavanja rijetkih bolesti. Obzirom da je riječ o izuzetno heterogenoj grupi oboljela, kojima je često jedino rijetkost zajednička, svakako je potrebno dalje istraživanje i pronalaženje dodatnih stručnih informacija za konkretne rijetke bolesti koje budete susretali u svom radu. Cilj ovog vodiča je da vam olakša polaznu osnovu i put vašeg daljeg osposobljavanja i stručnog informisanja u radu sa pacijentima.

Treba imati u vidu, da je porodicama oboljelih od rijetkih bolesti jako bitno i umrežavanje sa drugim porodicama sa određenim rijetkim dijagnozama u svrhu razmjene iskustva. U Republici Srpskoj postoji i djeluje **Savez za rijetke bolesti**, kao udruženje lica oboljelih od RB i njihovih porodica, koji je dao značajan doprinos u informisanju o problematici rijetkih bolesti kroz izradu publikacija, animiranje medija i opšte javnosti, organizovanje različitih događaja, učešća u regionalnim i domaćim projektima radi unapređenja položaja lica oboljelih od RB.

Kontakt podaci Saveza za rijetke bolesti Republike Srpske:

savezzarijetke.org
+38766 863 267

