

Diagnostiske prosedyrer for å bekrefte diagnosen cystisk fibrose hos spedbarn som har testet positivt ved nyfødtscreening for cystisk fibrose.

En anbefaling fra Norsk senter for cystisk fibrose.

Utarbeidet av Egil Bakkeheim, Overlege Ph.D og Olav Trond Storrøsten, Seksjonsleder.

April 2012

Svetteundersøkelse er en sentral del av påfølgende diagnostisk utredning etter positiv nyfødt screening for cystisk fibrose (CF). Svetteundersøkelse kan vanligvis skille mellom individer med diagnosen cystisk fibrose og de som er falske positive. Til tross for erkjennelsen av defekten i cystisk fibrose transmembran konduktivitetsregulator-genet (CFTR-genet), er det fremdeles bred internasjonal konsensus om at svettetesten er "gullstandard" for å stille CF diagnosen. **Spedbarn som har testet positivt på nyfødtscreening og har patologisk klorid-ione konsentrasjon i svette (>60 mmol/L) vil derfor få diagnosen cystisk fibrose selv om de ikke har noen symptomer eller kliniske tegn til sykdommen (1;2;7).**

Tiden fra et positivt resultat av nyfødt-screening er meddelt foreldrene til diagnostikk kan gjennomføres skal være så kort som mulig. Det er velkjent at foreldrenes engstelse og stress i perioden etter meddelt positivt resultat av nyfødtscreening er ekstrem, og det er derfor særskilt viktig å sikre at diagnostikk med svettetest kan gjennomføres med minst mulig tidsspille (3).

[Retningslinjer for varsling](#) av fødested, lokal barneavdeling og foreldre om avvikende analyseresultat i forbindelse med nyfødtscreening er etablert av Avdeling for Nyfødtscreening, Oslo universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet. For cystisk fibrose gjelder:

"Ved positiv screening på cystisk fibrose, vil screeningen ta kontakt med Norsk senter for cystisk fibrose (Nasjonalt kompetansetjeneste ved OUS, Ullevål). De vil kontakte lokal barneavdeling og foreldre og informere om resultatet og avtale videre oppfølging. Som for øvrige tilstander, tilbyr OUS at den initiale utredning og oppstart av behandling kan skje ved OUS. Jfr egne nettsider for mer informasjon."

Svettetest

Svettetesten er en sentral del i enhver nyfødtscreeningprotokoll for CF. Den gir en fysiologisk bekreftelse på et screeningresultat eller en forsikring om at en bærer ikke er compound heterozygot med en hittil ukjent sykdomsfremkallende CFTR-gen-forandring. Svettetesting i tidlig spedbarnsalder er utfordrende og må gjennomføres i henhold til spesifikke retningslinjer (1;4;5;7).

Følgende forhold må det tas hensyn til når man gjennomfører svettetesting etter positivt nyfødtscreeningresultat:

- Svette klorid konsentrasjon er det analysetiltak som representerer "gullstandard" for å bekrefte eller avkrefte CF diagnose hos spedbarn som har testet positivt ved nyfødtscreening. Med sjeldne unntak kan en CF diagnose bekreftes dersom klorid konsentrasjonen i svetten er > 60 mmol/L, og avkreftes dersom den er < 30 mmol/L (1;2;7). Resultater som ikke er fysiologisk mulig (dvs. klor eller natriumkonsentrasjoner over 150 mmol/L) skal avvises.
- Svetteoppsamling og analyse skal gjennomføres ved laboratorier med adekvat erfaring. Internasjonale standarder anser at et slikt laboratorium skal gjennomføre minst 50 svettetester pr år og ha en validert teknikk for å måle klor i svette. Den enkelte ansatte må gjennomføre minst 10 tester årlig (4-6;8;9).
- Analyse av saltinnholdet i svette krever en svettesekresjon på mer enn 1 g/m²/minutt. Dette innebærer at ved bruk av 2x2-tommer kompress eller filterpapir metoden (Gibson and Cook) skal minimum svettemengde være 75mg. Ved bruk av kapillærspirale systemet (Macroduct TM) er elektrodene og stimuleringsområdet mindre og minimum akseptabel svettemengde er ≥ 15 mikroliter (5;6).
- Svettetesting kan gjennomføres etter 14 dagers alder på spedbarn som veier mer enn 3 kg. (5;6). Barna må være normalt hydrerte og uten generelle symptomer eller tegn på sykdom. Ved klinisk indikasjon kan fullbårne testes allerede etter 7 dager, men risikoen for ikke å få god nok svettesekresjon er større.
- Svetteoppsamling fra to separate steder er å foretrekke ettersom dette reduserer antall utilstrekkelige prøver og gir intern validitet. Oppsamlingstiden skal aldri være kortere enn 20 min. og aldri lengre enn 30 min. Utilstrekkelige mengde svette skal aldri samles opp og slås sammen med andre prøver for analyse. Utilstrekkelige prøver skal kastes og ny svettetest gjennomføres.
- Natrium konsentrasjonen i svette er også forhøyet ved CF, men er mindre diskriminerende enn klor og skal derfor ikke benyttes for diagnostikk av CF (6).
- Svette konduktivitet skal ikke benyttes for å bekrefte CF diagnose (6;8).
- Noen CFTR-gen-forandringer som uten tvil er sykdomsfremkallende kan ha normale eller tvetydige konsentrasjoner av svetteelektrolytter (særsilt 3849+10kb C>T) (7).
- Etter svetteoppsamling skal kloranalyse gjennomføres med en gang for å redusere ventetiden for familien (7).

Andre fysiologiske metoder for å kartlegge CFTR funksjon

For spesielt utfordrende diagnostiske avklaringer kan det være aktuelt med mer avanserte fysiologiske utredninger med tanke på kartlegging av CFTR-funksjon ved særskilte fysiologiske metoder. Slike metoder inkluderer måling av nasale potensialdifferanser (NPD) og måling av intestinal ledningsevne (ICM) i biopsier (tynntarmsbiopsi eller rectumbiopsi) (9;10). Kun få CF-sentre i Europa gjør dette. Henvisninger for å gjennomføre slik supplerende diagnostikk kan være aktuelt å vurdere i enkelte tilfelle. Norsk senter for cystisk fibrose kan bidra i slike vurderinger og sørge for henvisning.

Evaluering og oppfølging av individer som etter nyfødt-screening for cystisk fibrose har testet positivt, men der denne diagnosen verken kan bekreftes eller avkreftes (tvetydig diagnose)

Det vises til eget dokument vedrørende dette.

Referanser

- 1) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008 Aug;153(2):S4-S14.
- 2) De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006 Jul;61(7):627-35.
- 3) Tluczek A, Kosciak RL, Modaff P et al. Newborn screening for cystic fibrosis: parents' preferences regarding counseling at the time of infants' sweat test. J Genet Couns. 2006 Aug;15(4):277-91.
- 4) Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. Ann Clin Biochem. 2007 Jan;44(Pt 1):25-34.
- 5) Green, A. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK. Report from the Multi-Disciplinary Working Group, Association of Clinical Biochemists. <http://www.acb.org.uk/docs/sweat.pdf> (Accessed Apr 3rd. 2012).
- 6) LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM et al. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr. 2007 Jul;151(1):85-9.

- 7) Castellani,C., Southern,K.W., Brownlee,K. et al. (2009) European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J.Cyst.Fibros. 2009 May;8(3):153-73.
- 8) Legrys VA, McColley SA, Li Z et al. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis J Pediatr. 2010 Dec;157(6):1035-7.
- 9) Taylor CJ, Hardcastle J, Southern KW. Physiological measurements confirming the diagnosis of cystic fibrosis: the sweat test and measurements of transepithelial potential difference. Paediatr Respir Rev. 2009 Dec;10(4):220-6.
- 10) De Boeck K, Derichs N, Fajac I et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2011 Jun;10 Suppl 2:S53-66