

# Cystická fibróza

**Cystická fibróza** neboli **mukoviscidóza** je multisystémové autozomálně recesivní geneticky podmíněné onemocnění, které se v klasické formě projevuje chronickým progredujícím onemocněním dýchacích cest a plic, insuficiencí zevní sekrece pankreatu, vysokou koncentrací elektrolytů v potu a poruchou reprodukce mužů.

## Výskyt a dědičnost

**Cystická fibróza** je nejčastější život ohrožující dědičné onemocnění europoidní populace (bílé rasy). Výskyt v ČR je odhadován na 1:2 500, ročně se tedy narodí 35–45 dětí s CF (všechny případy ale nejsou diagnostikovány).

Jedná se o autosomálně recesivně (AR) dědičné onemocnění. Defektní gen **CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) se nachází na dlouhém raménku 7. chromosomu. Tento gen kóduje **chloridový kanál**. Je známo asi 2015<sup>[2]</sup> mutací tohoto genu (v 68 % je mutace ΔF508).

## Patogeneze

Příčinou onemocnění je porucha transportu iontů apikální membránou buněk (chloridový kanál regulovaný pomocí cAMP). Následkem mutace **CFTR** genu je v potu velká koncentrace chloridů a sodíku. V dýchacích cestách, GIT a reprodukčním systému vede zvýšená koncentrace chloridových aniontů k excesivní reabsorpci sodíku. Sodík je pasivně následován vodou a tím dochází k dehydrataci hlenu a tedy ke zvýšení jeho viskozity. Zahuštěním hlenu lze zjednodušeně vysvětlit většinu klinických projevů CF. Periciliární tekutina má být normálně hypotonická, u CF je izotonická, což porušuje schopnost baktericidie a působení antimikrobiálních peptidů (defenzinů). Tímto se vysvětluje iniciální bakteriální kolonizace. Infekce stimuluje buňky k další tvorbě hlenu, a tím zhoršuje obstrukci dýchacích cest.

Další roli hrají mastné kyseliny – v těle je nepoměr mezi kys. arachidonovou (je jí více) a dokosahexanovou. Toto hraje roli hlavně v regulaci zánětu.

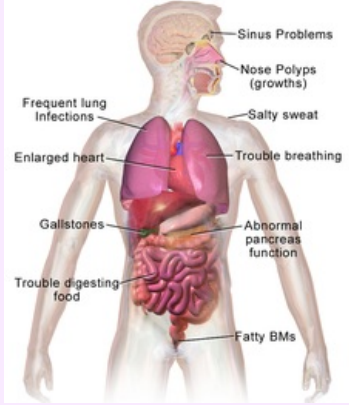
## Klinický obraz

Klinický obraz závisí na věku, ve kterém se objeví první příznaky:

- **U novorozenců** je typický 🟡 mekoniový ileus, protrahovaný 🟡 ikterus a fakt, že do 1 měsíce nedosáhnou své porodní hmotnosti. Dále také hypoproteinémie s 🟡 edémy a metabolický rozvrat – metabolická alkalóza.
- **U kojenců** je charakteristické 🟡 neprospívání při velké chuti k jídlu, 🟡 steatorea, která budí dojem intolerance kravského mléka nebo celiakie a prolaps rekta.
- **Větší děti** mívají 🟡 poruchu růstu, opakované sinusitidy (často chybně léčeny na astma) a 🟡 paličkovité prsty.
- **V dospělém věku** se objevuje azoospermie, která může být u některých mutací i jediným příznakem. Mezi nejčastější respirační obtíže patří chronický kašel, 🟡 tachypnoe, 🟡 hemoptýza, bronchiektázie, nosní polypy a hvízdání.

## Respirační projevy

se mohou manifestovat v každém období života. **U kojenců** to bývá kritické, s těžce probíhající bronchiolitidou. Vyskytuje se i atelektáza a pneumonie. **V pozdějším věku** je nejčastějším projevem kašel (suchý, dráždivý nebo produktivní, spojený s hnisavou expektorací). Je dán exacerbacemi plicních infekcí. Malé děti sputum polykají a 🟡 zvracejí.

cystická fibróza	
	
Klinická manifestace cystické fibrózy	
<b>Příčina</b>	defekt chloridového kanálu, mutace v <b>CFTR</b> genu (AR dědičnost)
<b>Diagnostika</b>	klinické podezření, stanovení koncentrace chloridů v potu, molekulárně-genetické vyšetření
<b>Vyšetření v ČR</b>	seznam pracovišť ( <a href="https://new.slg.cz/pracoviste/mg/vysvetreni/237/">https://new.slg.cz/pracoviste/mg/vysvetreni/237/</a> )
<b>Incidence ve světě</b>	1/8 000 – 1/10 000 (Evropa) <sup>[1]</sup>
<b>Klasifikace a odkazy</b>	
<b>MKN-10</b>	E84 ( <a href="https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/E84">https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/E84</a> )
<b>MeSH ID</b>	D003550 ( <a href="https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D003550">https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D003550</a> )
<b>OMIM</b>	219700 ( <a href="https://omim.org/entry/219700">https://omim.org/entry/219700</a> )
<b>orphanet</b>	ORPHA586 ( <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Diseases_Search.php?lng=EN&amp;data_id=49">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Diseases_Search.php?lng=EN&amp;data_id=49</a> )
<b>MedlinePlus</b>	000107 ( <a href="https://medlineplus.gov/ency/article/000107.htm">https://medlineplus.gov/ency/article/000107.htm</a> )
<b>Medscape</b>	1001602 ( <a href="https://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview">https://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview</a> )

Někteří kašlou stále, jiní mají období bez kašle. Jen vzácně provází exacerbace zvýšená teplota. Citlivý ukazatel **horšícího se poškození** dýchacích cest je tachypnoe.

**Původci infekce** dýchacích cest jsou nejčastěji *S. aureus*, *Hemofilus*, *Pseudomonas* event. *Burkholderia* (velmi rezistentní k ATB). *Pseudomonas* se běžně vyskytuje v zevním prostředí a pacienty osidluje hlavně její mukózní forma. Prevalence pseudomonádových infekcí stoupá s věkem. Často se přenáší z jednoho CF pacienta na druhého, a proto se doporučuje striktní separace nemocných s CF. Pro zdravé jedince není pseudomonáda nebezpečná. Některé kmeny *Burkholderia cepacia* vyvolávají tzv. cepacia syndrom (septický s disperzní pneumonií), který vede rychle k úmrtí na abscedující pneumonii a sepsi. Vzácné nejsou ani mykotické komplikace (*Aspergillus*). Tyto infekce vyvolávají závažné chronické změny – trvalé poškození kapilár i stěny dýchacích cest.

Chronickou bronchitidu **komplikují** bronchiektázie, atelektázy a emfyzém či **chronická pansinusitida**, často provázena **nosní polypózou**. Časně se vyvíjejí paličkovité prsty.

Mezi **závažné respirační komplikace** CF patří pneumotorax, hemoptýza, globální respirační insuficience. Parciální dechová nedostatečnost je jinak celkem častá, vede k plicní hypertenzi a vývoji cor pulmonale. Rozvoj globální insuficience s hyperkapnií je varovným znamením.

## Postižení GIT

se manifestuje hlavně **neprospíváním** a to následně nepříznivě ovlivňuje průběh respiračních infekcí. Hlavní příčinou je **insuficience zevní sekrece pankreatu**, tedy že potrava není dostatečně štěpena. Děti mají balónovitě vzedmuté břicho, které kontrastuje s hůlkovitými končetinami. Stolice jsou objemné, mastné a nápadně páchnou. Děti mají dobrou chuť k jídlu, ale nepřibývají (neúměrně tomu, co snědí). Nejčastěji to vzniká při přechodu na umělou výživu, ale pankreatická insuficience nemusí být přítomna a projeví se později nebo při velké chuti k jídlu může být neprospívání kompenzováno.

Dále jsou **deficity vitaminů A, D, E, K, minerálů a stopových prvků**.

Prolaps rekta může někdy být prvním projevem choroby. Později je přítomen hlavně u dětí se špatnou léčbou nebo při úporném kašli. Časté bolesti břicha mohou mít mnoho příčin, jako například roztažení kliček obsahem, plynatost, svalové bolesti od úporného kašle atp. Syndrom distální intestinální obstrukce, tedy ucpání střeva zahuštěným obsahem, tzv. ekvivalent mekoniového ileu může probíhat jako NPB, na niž se podílí dehydratace aj. Asi 10–15 % pacientů s CF se rodí s mekoniovým ileem (střevní neprůchodnost v prvních hodinách života).

## Hepatobiliární komplikace

se projevují různě závažně. Jsou způsobené **obstrukcí žlučových kanálků**. Mohou vyústit v cirhózu a portální hypertenzi. Někdy se manifestuje jako cholestatická žloutenka, častá je cholelitiáza a GER. Recidivující pankreatitida se popisuje zejména u pacientů bez defektu sekrece.

## Sekrece slin

Chloridový kanál kódovaný CFTR genem kromě  $\text{Cl}^-$  iontů může skrze sebe propouštět i  $\text{HCO}_3^-$  ionty. Tohoto se využívá při sekreci slin, kdy buňky vývodů slinných žláz (duktální buňky) obsahují na svém apikálním povrchu právě CFTR kanály a využívají je pro sekreci bikarbonátu do slin. Důsledkem této sekrece je vyšší pH slin (až 8), díky kterému mají sliny antibakteriální účinky. Při cystické fibróze však tento kanál není funkční ani zde, a tak jsou sliny méně alkalické a nemohou tak dostatečně plnit svou antimikrobiální funkci.<sup>[3]</sup>

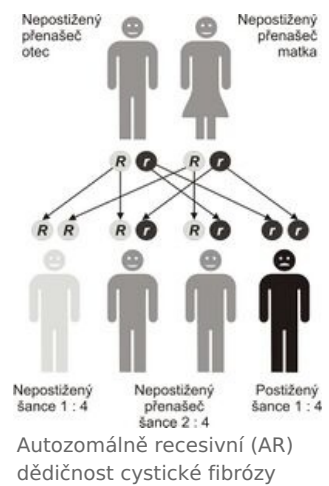
## Další projevy

- **Diabetes mellitus** spojený s CF je asi v 10 %.
- Dilatační kardiomyopatie.
- Chronické infekce, které se pokládají za příčinu vzniku mnoha autoimunitních procesů.
- Osteoporóza, která je přítomna téměř u čtvrtiny dospělých nemocných.
- 98 % mužů je neplodných pro obstrukci vas deferens (obstruktivní azoospermie).

## Diagnóza a diferenciální diagnóza

Diagnóza se opírá o:

1. klinické podezření,
2. stanovení koncentrace chloridů v potu,
3. molekulárně-genetické vyšetření.



LATER in CHILDHOOD  
\* LUNG PROBLEMS \*  
PROBLEMATIC BACTERIA  
\* STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
L gram POSITIVE  
\* PSEUDOMONAS AERUGINOSA  
L



Cystická fibróza (video v angličtině)

**Klinické podezření** vzniká na základě přítomnosti hlavních příznaků CF, které musí vzbudit podezření:

- chronický sinopulmonální syndrom,
- paličkovité prsty,
- průkaz pseudomonády,
- typický obraz rtg,
- trávicí problémy,
- CF v rodinné anamnéze,
- průkaz azoospermie.

Principem **potního testu** je stimulace pocení pilokarpinovou iontoforézou, sběr potu a kvantitativní stanovení chloridů. Normální hodnoty chloridů v potu jsou 10–30 mmol/l, u CF jsou hodnoty nad 60 mmol/l. Při pilokarpinové iontoforéze se využívá stejnosměrného proudu o intenzitě 4 mA. Pomocí tohoto proudu pronikne pilokarpin (parasymptomimetikum) kůží k potním žlázám, kde stimuluje pocení. Pot se získává po ukončení iontoforézy v místě pozitivní elektrody (anody).<sup>[4]</sup> U všech nemocných s pozitivním testem je třeba udělat analýzu genotypu.

**Genetické vyšetření** se provádí nejčastěji z leukocytů z žilní krve u dětí a dospělých osob, případně z buněk plodové vody či choriových buněk v rámci prenatální diagnostiky. Je nezbytné pro potvrzení diagnózy, umožní odkrýt nosiče v rizikové rodině, na základě čehož jim je možné nabídnout cílenou prenatální diagnostiku.

**Vyšetření funkce pankreatu** není nezbytné pro diagnostiku CF, ale je potřeba pro rozhodnutí o substituční léčbě. Používá se kvantitativní vyšetření ztrát tuků stolicí. Vyšetření stolice na přítomnost elastázy pomocí ELISA.

**Sledování stavu výživy** – výška, hmotnost, poměr hmotnosti k výšce a obvod paže (v percentilech).

**Mikrobiologie sekretu dýchacích cest** by měla být provedena při každé kontrole, abychom včas odhalili infekci.

**Rtg plic** je charakteristický, dělá se při podezření na infekční komplikaci a pravidelně jednou ročně. Bronchovaskulární kresba je zmnožená, hily zvětšené. Hnisem naplněné bronchiektázie a emfyzematózní buly ukazují na závažné poškození. Významné jsou známky emfyzému (především na bočním snímku) vyskytující se zejména retrosternálně a retrokardiálně. Pro lepší diagnostiku bronchiektázií lze využít HRCT.

**Vyšetření funkce plic** – časný projev je obstrukce periferních dýchacích cest, později narůstá hyperinflace a obstrukce centrálních cest.

Dále pravidelně provádíme **vyšetření krevních plynů** pro včasné odhalení respirační insuficience. Orientačně se osvědčuje i pulzní oxymetrie (při poklesu saturace pod 92 % indikujeme Astrupa).

Jinak se pravidelně sledují **zánětlivé markery**, 2× ročně **jaterní testy**, jednou ročně **EKG, hladina vitaminů A a E**. U dětí nad 10 let vyšetřujeme glukózovou toleranci oGTT, kostní věk a USG jater.

**Diferenciálně diagnosticky** zvažujeme recidivující záněty dýchacích cest, sinobronchiální syndrom, event. asthma bronchiale. Při gastrointestinálních projevech celiakii.

Od října roku 2009 je v ČR test na cystickou fibrózu součástí novorozeneckého screeningu.

## Terapie

Léčba musí být intenzivní a komplexní, dítě musí být dispenzarizováno (ideálně jednou měsíčně, min. čtvrtletně).

Léčba respiračních projevů spočívá hlavně v boji s infekcí a péči o průchodnost dýchacích cest. Důležitá je **prevence**, jako například očkování, zvláště proti chřipce, a podpora vykašlávání např. pomocí "Flutteru (<https://www.youtube.com/watch?v=4ELEyiHvJ-w>)", což je „kulička“, která při výdechu vibruje a tím zlepšuje pohyb hlenu v bronchu.

**Při exacerbaci respiračního infektu** zahajujeme cílenou, **intenzivní antibiotickou terapii**. K docílení terapeutické koncentrace v séru potřebuje CF pacient větší dávky. Při prvním záchytu pseudomonády nasazujeme per os *ciprofloxacin* (30 mg/kg/den) a inhalačně *kolistin*. *Fluorochinolony* se užívají v pediatrii jen výjimečně, protože poškozují růstové chrupavky. Jsou indikovány pouze u CF a z vitální indikace. U dětí chronicky infikovaných pseudomonádou dáváme 3–4× ročně po dobu 14 dní i. v. ATB bez ohledu na klinický stav (kombinace – *aminoglykosid + betalaktam*, příp. *kotrimoxazol*). Zásadně se vyhýbáme monoterapii, protože ta často vede k rezistenci.

**Protizánětlivá léčba** spočívá hlavně v podávání NSA (kortikoidy jsou účinné, ale mají mnoho NÚ). Podává se *ibuprofen* v dávce 20–30 mg/kg 2× denně.

**Průchodnost dýchacích cest**, tedy zředňování sekretu, se zajišťuje pomocí inhalace **mukolytik** (*N-acetylcystein*, *bromhexin*, *ambroxol*). Hnisavý sekret velmi dobře rozpouští rekombinantní lidská deoxyribonukleáza (rozpouští DNA z rozpadlých PMN), podávaná inhalačně.

Bronchodilancia se uplatňují méně než u jiných chronických obstrukčních nemocí, protože někdy mohou vyvolat kolaps bronchů. Indikují se výhradně nemocným s pozitivním bronchodilatačním testem.

U pacientů s trvalou hyposaturací se využívá domácí kyslíková léčba.

**Transplantace plic** je krajním řešením u pacientů, kteří nemají naději, že budou žít víc jak 2 roky. Indikována je při nemožnosti ovlivnit průběh klasickou léčbou, poklesu FEV<sub>1</sub> pod 30 a na přání nemocného. Většinou se provádí bilaterální sekvenční transplantace plic od kadaverózních dárců. Začíná se transplantovat plicní laloky od žijících příbuzných (2 dárce – vždy půl plíce od každého). 70–80 % přežívá první rok po transplantaci, 50–55 % přežívá 5 let. Většine pacientů se po transplantaci výrazně zlepšila kvalita života.

Důležitá je **péče o dobrý stav výživy**, a to již od prvních dnů stanovení diagnózy. Nemocný potřebuje o cca 40 % více energie (z toho 35–45 % mají hradit tuky, hlavně rostlinné). Důraz je kladen na vydatné snídaně a svačiny, druhé večeře, dostatečný přívod tekutin a solí. Pokud se stav neupravuje perorálně, volíme nazogastrickou sondu nebo perkutánní gastrostomii. Podáváme vitaminy rozpustné v tucích (vitamin K – do jednoho roku věku podáváme 2–5 mg týdně). Pankreatická substituce v podobě mikrotablet obalených acidorezistentní vrstvou, které se rozpouštějí až v distálním duodenu – obsahují různé koncentrace pankreatických enzymů (hlavně lipázu). Léky podáváme před každým jídlem (s výjimkou ovoce).

Prognóza se v posledních desetiletích výrazně zlepšila. Délku přežití určuje rychlost progresu plicního postižení. Dnes narození mají naději přežít 40 let.

V posledních letech je velmi významná léčba pomocí CFTR modulátorů !

## Zajímavost

Relativně vysoký výskyt mutací G551D a CFTRdel21kb genu *CFTR* u pacientů s cystickou fibrózou v České republice může souviset se zastoupením potomků slovanského respektive keltského etnika v současné české populaci.<sup>[5] [6]</sup> Mezi lingvisty a historiky, kteří nenacházejí oporu pro takovou interpretaci genetických výzkumů ve svých disciplínách, vládne vůči výše popsaným interpretacím spíše skepse.<sup>[7]</sup>

## Odkazy

### Použitá literatura

- DÍTĚ, P., et al. *Vnitřní lékařství*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-496-6.

### Zdroje

- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. [cit. 2009]. <<http://jirben.wz.cz>>.

### Reference

- ORPHANET,. *Cystic fibrosis* [online]. [cit. 2015-12-08]. <[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=49&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=cystic-fibrosis&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Cystic-fibrosis&title=Cystic-fibrosis&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cystic-fibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Cystic-fibrosis&title=Cystic-fibrosis&search=Disease_Search_Simple)>.
- <http://genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
- prof. HAMPL *Trávení, sekrece a abropce* <https://youtu.be/RcxrMK1cZsE?t=1572>
- [1] ([http://www.mnof.cz/docs/okb\\_laboratorni\\_prirucka/\\_LP\\_01435-L0000001.htm](http://www.mnof.cz/docs/okb_laboratorni_prirucka/_LP_01435-L0000001.htm))
- MACEK, Milan, Milan jr MACEK a Alice KREBSOVÁ, et al. *Relativně vysoký výskyt mutací G551D a CFTRdel21kb CFTR genu v České republice u pacientů s cystickou fibrózou objektivně prokazuje, že naše populace je slovanského a keltského původu* [online]. [cit. 2011-02-05]. <<http://www.lf2.cuni.cz/Ustavy/ublg/pdf/keltic299.pdf>>.
- MACEK, Milan jr, et al. Population study of the CFTR gene mutations in Bohemia and Moravia: hypothesis on the historical spread of the G551D and F508 mutations in Europe. *American Journal of Human Genetics*. 1991, roč. 49, vol. Suppl. A 2703, s. -, ISSN 0002-9297.
- VENCLOVÁ, Natalie a Petr DRDA, et al. *Archeologie pravěkých Čech : 7, Doba laténská*. 1. vydání. Praha : Archeologický ústav AV ČR, 2008. 164 s. ISBN 978-80-86124-80-3.

### Externí odkazy

- Cystická fibróza (<http://kardioblogie.blogspot.com/2012/12/podcast-7-cysticka-fibroza-pro-narocne.html>),