

Cystická fibróza

Eva Pokojová

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy

LF MU a FN Brno-Bohunice

Přednosta: MUDr. Kristián Brat, PhD.

Definice

- *nejčastější smrtelné vrozené metabolické onemocnění*
 - *autosomálně recesivně dědičná*
 - *progresivní onemocnění plic*
 - *insuficience zevní sekrece pankreatu*
 - *vysoká koncentrace elektrolytů v potu*
 - *obstrukční azoospermie (98% mužů)*
-

Epidemiologie

- *postihuje zejména bělošskou populaci
výskyt 1 : 2500 – 4500 živě narozených*
 - *populace afroameričanů - 1 : 15 000*
 - *populace asiátů - 1 : 32 000*
 - *incidence v ČR – 1 : 2736*
 - *ročně se narodí 35 dětí s CF*
 - *nosičem patogenní mutace CFTR genu je
každý 25. občan ČR*
-

Genetika

- *CFTR gen kóduje CFTR protein (regulátor transmembránové vodivosti iontů)*
 - *dlouhé raménko chromozomu 7 (7q31)*
 - *27 exonů (kódující oblast)*
 - *známo 1500 mutací (většina z nich je raritní nebo nezpůsobuje manifestní onemocnění)*
 - *30 mutací způsobí manifestní CF*
 - *celosvětově nejčastější – F508del*
-

Genetika

- mutace ČR :

- 70,7% – F508del

- 6,4% - CFTRdele2,3(21kb) slovanská

- 3,7% - G551D keltská

- 2,8% - N1303K středomořská

- 2,0% - G542X středomořská

Vztah genotypu a fenotypu

„těžké“ mutace → klasický obraz CF

- *insuficience zevní sekrece pankreatu*

„mírné“ mutace → atypické formy CF

- *zachovaná činnost pankreatu*
 - *hraniční hodnoty koncentrace chloridů v potu*
 - *pozdní nástup a mírnější projevy respiračního onemocnění*
 - *není přítomno postižení jater*
-

Základní patogenetické třídy mutací CFTR genu

- *třída I* – porucha syntézy CFTR proteinu (G542X, R553X, R1162X, W1282X)
 - *třída II* – porucha transportu a vyzrávání (F508del)
 - *třída III* – porucha regulace (G551D)
 - *třída IV* – snížení vodivosti (R117H, R347P, R334W)
 - *třída V* – snížení syntézy normálního CFTR proteinu (3849+10kb C→T)
-

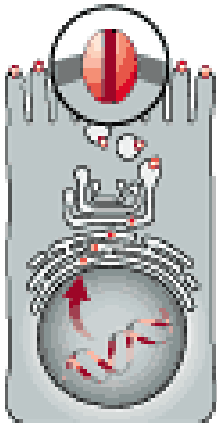

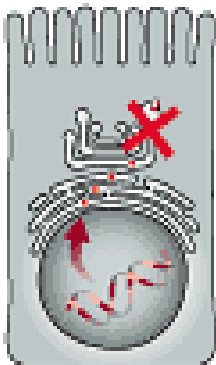
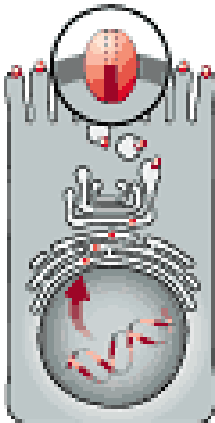
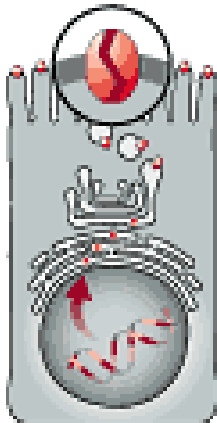
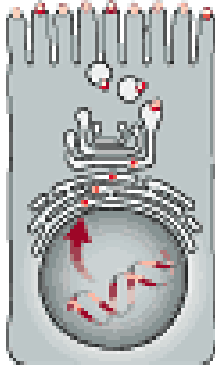
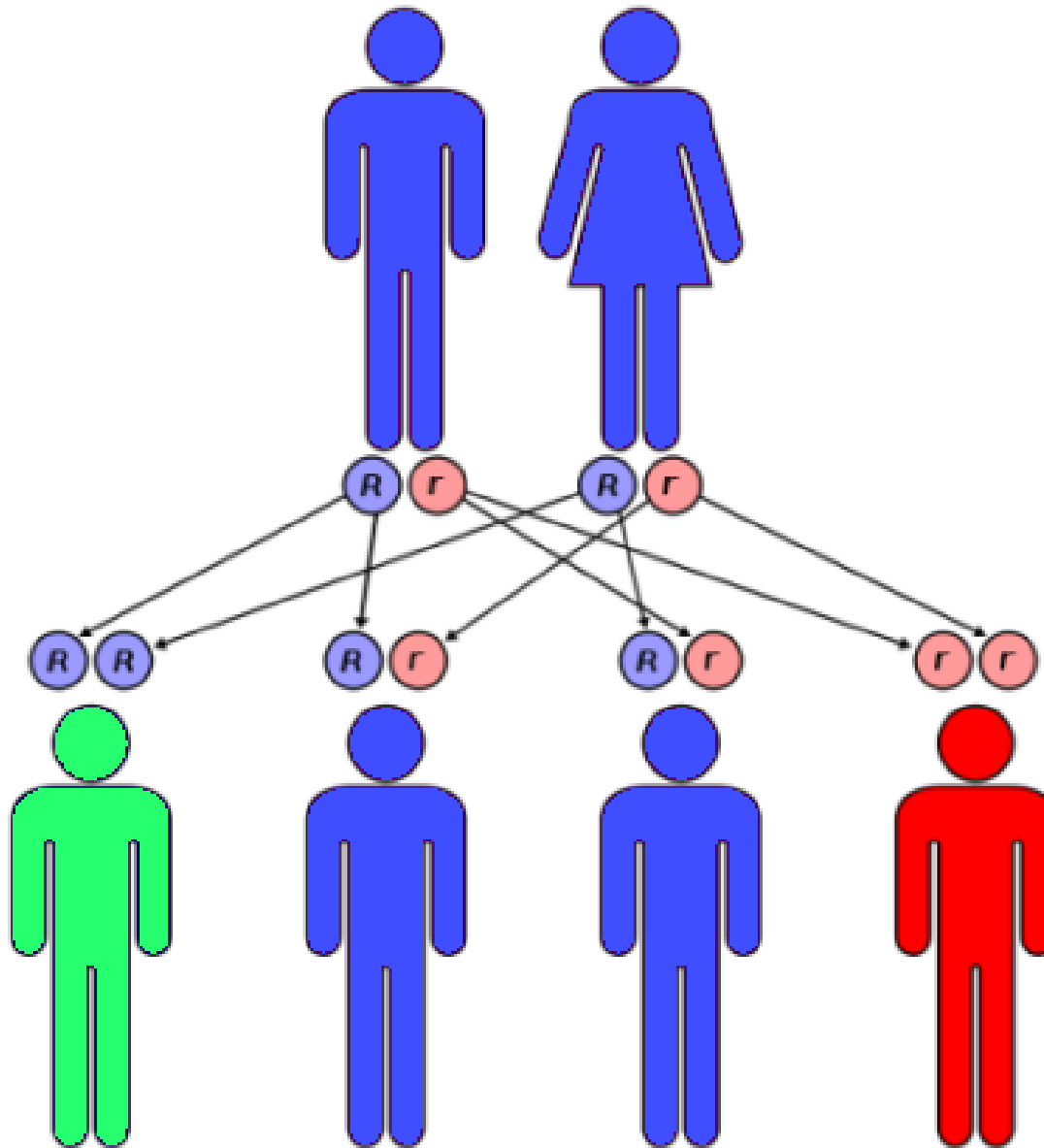
| Defect Classification | Normal | I | II | III | IV | V |
|-----------------------|---|---|--|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |  |
| Defect Result | | No synthesis | Block in Processing | Block in Regulation | Altered Conductance | Reduced Synthesis |
| Types of Mutation | | Nonsense; Frameshift | Missense; Amino Acid Deletion ($\Delta F508$) | Missense; Amino Acid Change (G551D) | Missense; Amino Acid Change (R117H) (R347P) | Missense; Amino Acid Change (A445E) Alternative Splicing |
| Potential Therapy | | Gentamicin, Gene Transfer | Butyrates, Gene Transfer | Genistein, Gene Transfer | Milrinone, Gene Transfer | Gene Transfer |

Figure 3. The 800 or so genetic mutations associated with cystic fibrosis have been divided into five broad classes based on their impact on the CFTR transporter molecule. An impressive number

of corrective agents are in or approaching clinical trials; however, only gene transfer represents a potential cure. (Adapted from Zielenski and Tsui, 1995)

Patofyziologie

- bílkovinný produkt genu – chloridový kanál v apikální membráně epiteliálních buněk (**CFTR**)
 - *význam AR dědičnosti pro kliniku :*
 - onemocní pouze osoba se 2 klinicky význam. mutacemi
 - mírnější mutace odpovídají za výsledné klinické symptomy
-

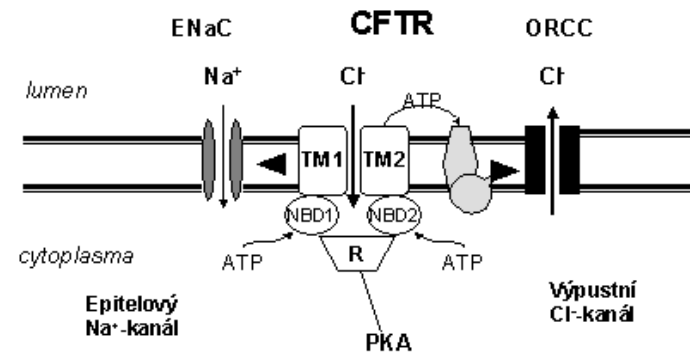


Patofyziologie

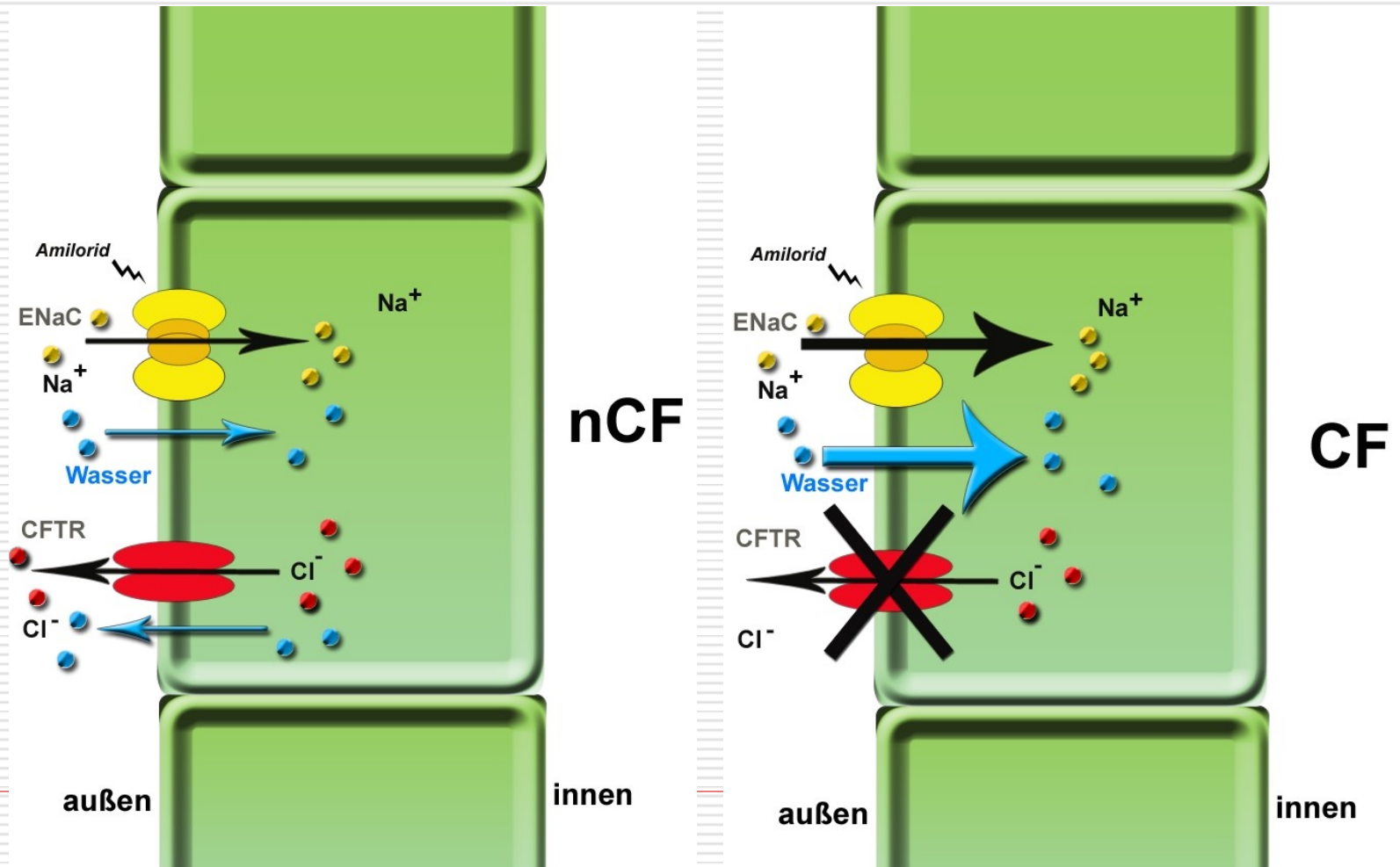
- bílkovinný produkt genu – chloridový kanál v apikální membráně epiteliálních buněk (**CFTR**)
 - CFTR kanál je exprimován na epiteliálních površích – *paranasální dutiny, dýchací cesty, gastrointestinální trakt (vč. pankreatických vývodů, žlučových cest), pohlavní trakt*
-

CFTR protein

- 5 domén – TM1, TM2, NBD1, NBD2, R
- *aktivovaný cAMP* prostřednictvím fosforylace R domény proteinkinázou
- pozitivně reguluje sekreční kanál *ORCC*
- negativně reguluje resorpční kanál *ENaC*

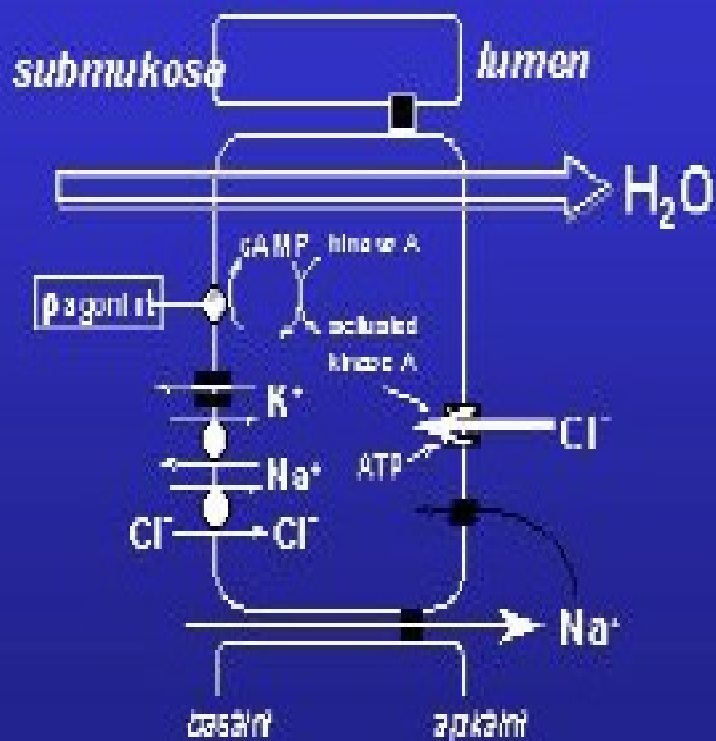


CFTR kanál

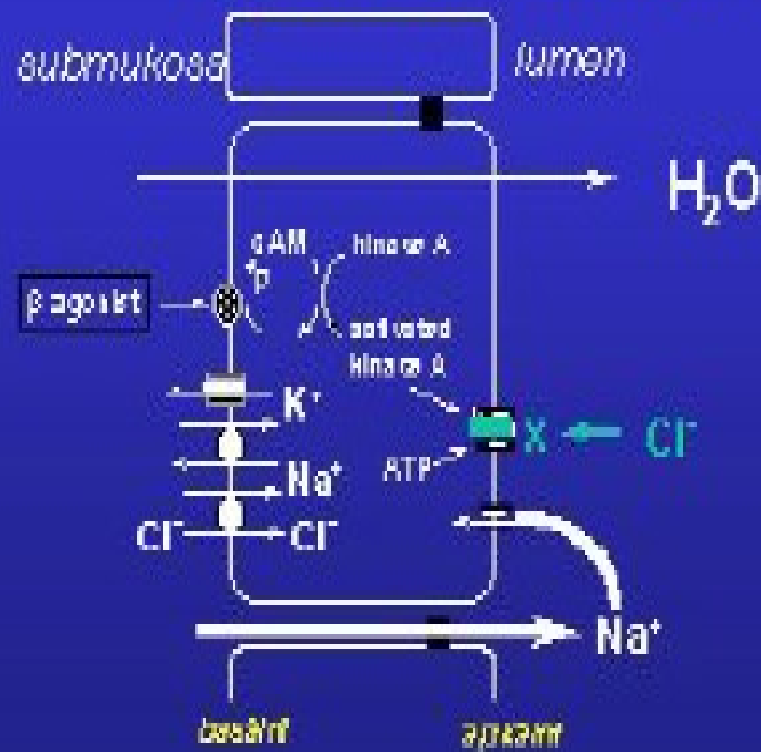


CFTR kanál

Normální stav



Cystická fibróza



Patofyziologie

- u CF *neprůchodný pro chloridové ionty*
 - a) *zahuštění hlenového sekretu na povrchu epitelů (→ porucha mukociliární clearance → retence hlenu → bakteriální kolonizace DDC → neutrofilní zánět → bronchiektazie, obstrukční ventilační porucha, respirační insuficience)*
 - b) *ve vývodech potních žláz nemohou být resorbovány chloridy a tedy ani natrium*
-

Diagnostika CF

Rosensteinova kritéria (průkaz dysfunkce CFTR proteinu)

- *typické klinické projevy a/nebo*
- *pozitivní rodinná anamnéza a/nebo*
- *pozitivní novorozenecký screening*

PLUS

- *pozitivní potní test (2 a více) a/nebo*
 - *2 „klasické“ mutace CFTR genu*
-

Diagnostika CF

1) screeningová vyšetření

- vyšetření IRT ze suché kapky krve novorozence spolu s molekulárně genetickým vyš. (od 10/2009)
 - kiss your baby test
-

Diagnostika CF

2) potní test

- koncentrace chloridů v potu po stimulaci pocení pilokarpinovou iontoforézou
 - **opakovaně** pozitivní (minimálně 2x)
 - norma 10 – 30 mmol/l potu
 - hraniční 30 – 59 mmol/l potu
 - CF **nad 60 mmol/l potu**
-

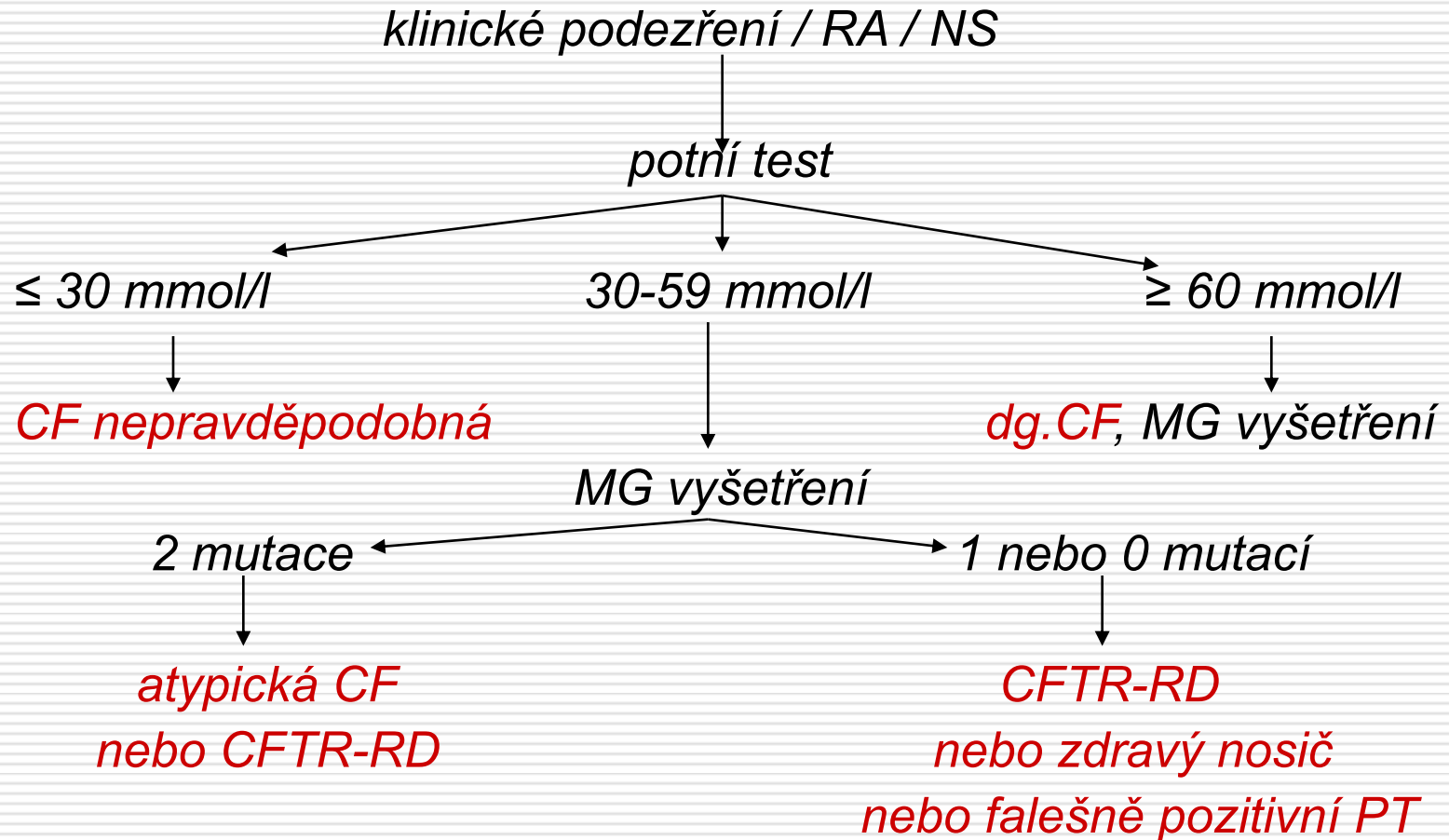
Diagnostika CF

3) molekulárně genetické vyšetření

- *izolace DNA (leukocyty, buňky plodové vody, ...)*
- *PCR metodika - mutační screening*
- *záchyt 85 – 90% CF nemocných*

4) klinické podezření

Diagnostický algoritmus CF



Formy cystické fibrózy

- *klasická (typická) forma*

- *současně respirační i zažívací potíže a pozitivní potní test*

- *atypická forma / CFTR-RD*

- *pozitivní nebo hraniční potní test, buď respirační potíže nebo zažívací potíže nebo pouze recidivující sinusitidy*

- *CF-SPID*

- *novorozenci zachycení na základě NSCF*

Klasická (typická) CF

- ***CF klinika***
 - *chloridy v potu nad 60 mmol/l*
 - *a/nebo 2 CF kauzální mutace*
-

CFTR related diseases - „na CFTR protein vázaná CF příbuzná onemocnění „

- *dříve CFTR-patie nebo atypická forma CF*
- *monosymptomatická onemocnění*
- *záchyt na základě **kliniky** – CF fenotyp alespoň 1 orgánového systému (respirační, BRECT, ORL, pankreatitida, CBAVD)*
- *s postupujícím věkem možný plný rozvoj až do obrazu typické formy CF*

CFTR related diseases - „na CFTR protein vázaná CF příbuzná onemocnění „

Kriteria

a) chloridy v potu 30-59 mmol/l

- 2 mutace z nichž alespoň 1 je mírná

- 0 a 1 mutace a CF klinika

b) chloridy v potu v normě a 2 mutace

z nichž alespoň 1 mírná

CF-SPID – „equivocal diagnosis“

- *novorozenci zachycení na základě NSCF*
 - *na prostá většina nemá žádnou kliniku*
 - *kriteria*
 - a) chloridy v potu 30-59 mmol/l a žádná nebo 1 CFTR mutace*
 - b) chloridy v potu v normě a 2 mutace z nichž alespoň 1 má nejasný klinický význam*
-

Klinický obraz

a) *novorozenci*

- *mekoniový ileus*
- *protrahovaná novoroz. žloutenka*
- *ve 3-4 týdnech není porodní hmotnosti*

b) *batolata a starší děti*

- *respirační příznaky*
- *gastrointestinální příznaky, prolaps rekta*
- *syndrom ztráty solí*

c) *adolescenti a dospělí*

- *obstruktivní i neobstruktivní azoospermie*
 - *bronchiektazie predomin. v horních lalocích*
 - *záchyt *Pseudomonas aeruginosa**
-

Respirační projevy

- a) *perzistující kolonizace patogeny*
(*Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia*)
 - b) *chronický zánět dýchacích cest a plic*
(*kašel, produkce sputa, RTG změny, obstrukční ventil. porucha, plicní emfyzém, paličkovité prsty*)
 - c) *chronická sinusitida*
(*nosní polypoza, RTG změny*)
-

Komplikace onemocnění dýchacích cest

- *pansinusitida*
 - *bronchiektázie*
 - *abscedující pneumonie a sepse (B. cepacia)*
 - *alergická bronchopulmonální aspergiloza
(Aspergillus fumigatus)*
 - *atelektáza (laminární, segmentární, lobární)*
 - *pneumothorax*
 - *hemoptýza*
 - *respirační insuficience*
 - *cor pulmonale*
-

Gastrointestinální projevy

- a) střevní onemocnění
(sy distální střevní obstrukce, prolaps rekta)*
 - b) postižení pankreatu
(steatorhea, recidivující pankreatitida)*
 - c) chronické hepatobiliární onemocnění
(fokální biliární či multilobulární cirhoza)*
 - d) neprospívání*
 - e) hypoproteinemické otoky*
 - f) avitaminoza v tucích rozpustných vitamínů*
-

Komplikace onemocnění GIT

- *gastroesofageální reflux, esofagitida*
 - *peptické ulcerace gastroduodena, gastritida*
 - *fibrotizující kolonopatie*
 - *portální hypertenze*
 - *distální stenóza společného žlučovodu*
 - *cholelithiasa*
 - *diabetes mellitus vázaný na CF*
 - *metabolická kostní nemoc*
-

Syndrom ztráty solí

a) akutní ztráty solí

(hyponatremická dehydratace, často provázená šokovým stavem)

b) chronická metabolická alkalóza

Léčba cystické fibrózy

Léčba respiračního onemocnění

- *nutné pravidelné dispenzární kontroly co 3 měsíce :*
 - *klinika, subjektivní potíže*
 - *poslechový nález, saturace O₂*
 - *funkční vyšetření plic*
 - *vstupně skiagram hrudníku ve 2 projekcích, následně co 2 roky nebo při potížích*
 - *vstupně MDCT hrudníku, následně co 3 roky nebo při progresi RTG nálezu*
 - *sputum 2x při každé kontrole - B+C+kvasinky+plísně, myko TBC*
 - *laboratorní odběry :*
 - *1x ročně - koagulace, specifické IgE Aspergillus fumigatus, galaktomanan*
 - *2x ročně - KO+diff., vitamíny ADE, renální funkce*
 - *4x ročně - iontogram, glykemie, jaterní testy, CRP*
-

Léčba respiračního onemocnění

- *péče o průchodnost dýchacích cest*
 - *farmakologická - zředování hlenu*
 - *nefarmakologická - léčebná rehabilitace*
 - *léčba plicní infekce*
 - *léčba zánětu*
 - *léčba komplikací*
 - *DDOT*
 - *transplantace plic*
-

Péče o průchodnost dýchacích cest

zředování hlenu = aplikace mukolytik

- *perorálně*
 - *N-acetylcystein*
 - *inhalačně*
 - *5% (hypertonický) solný roztok*
 - *rekombinantní lidská rDNasa - Pulmozyme*
-

Péče o průchodnost dýchacích cest

léčebná rehabilitace

- *respirační fyzioterapie - odstranění hlenu z dýchacích cest a zlepšení průchodnosti dýchacích cest*
 - *dechová gymnastika - relaxace a mobilizace hrudníku, ramen, krční a hrudní páteře a uvolnění dechových svalů s cílem zvýšit pohyblivost a pružnost hrudníku*
 - *kondiční cvičení - udržování kardiopulmonální výkonnosti, udržení dobré tělesné kondice (cvičení na trampolíně, jízdu na koni, plavání a cvičení na míči).*
-

Léčba plicní infekce

= ATB terapie

- dle citlivosti - mikrobiologické vyš. sputa před zahájením ATB léčby*
 - vysoké dávky (až 2x zvýšená renální clearance)*
 - baktericidní ATB*
 - dostatečně dlouhá doba aplikace (2-3 týdny nebo do vymizení klin. příznaků či markerů zánětu)*
 - léčit každou exacerbaci infekce*
-
- užívat kombinace ATB*

Infekce Staphylococcus aureus

- *léčíme klinický infekt*
 - *eradikovat stafylokoky u dospělých prakticky nelze, i v non CF populaci je jejich nosičství v horních cestách dýchacích běžné*
-

Infekce Pseudomonas aeruginosa

- *při 1. záchytu vždy snaha o eradikaci !!!*
 - *časná intermitentní kolonizace*
 - *ciprofloxacin p.o. 30mg/kg/D ve 2 denních dávkách po 3 týdny až 3 měsíce + inhal. tobramycin 2 x 300 mg (2-3 cykly) (ev. colistin 2 x 1 MIU 3-6 měsíců)*
 - *1. záchyt s klinickými příznaky*
 - *i.v. dvojkombinace ATB 2 týdny (amikin nebo tobramycin + ceftazidim nebo meropenem) + inhalace tobramycinu*
-

Infekce Pseudomonas aeruginosa

- chronická infekce

*- inhal. tobramycin 2 x 300 mg (ev. colistin 2 x 1 MIU)
trvale*

*+ azitromycin 500 mg 3x týdně (po 6 měsících
zhodnotíme efekt a zvážíme další pokračování)*

- pravidelná i.v. ATB léčba 4x ročně 14 dnů

*- pouze u nestabilních pacientů s častými
exacerbacemi, špatnou compliance a dobrou reakcí
na i.v. ATB*

Infekce Burkholderia cepacia

- *vzhledem k rychlému nárůstu rezistence léčíme pouze akutní zhoršení chronické infekce*
 - *ATB dle výsledků testování synergických účinků kombinací 2-3 ATB*
-

Léčba zánětu

- *nesteroidní protizánětlivé léky*
 - *ibuprofen 20-30 mg/kg 2x denně*
 - *inhibitory COX-2 – nimesulid*

 - *neantibiotický efekt některých makrolidových antibiotik (azithromycin)*

 - *inhalační kortikosteroidy*
-

Léčba komplikací

- *sinusitidy - pouze při potížích*
 - *polypoza nosní - lokálně kortikoidy*
 - *ostatní - jako u non-CF nemocných*
(včetně bronchodilatační terapie)
-

DDOT

- jako u non-CF nemocných

DDOT

- *paO₂ 7,3-8,0 kPa v klidu vsedě a současně nejméně 1 z následujících nálezů:*
 - a) *zn. plicní hypertenze nebo hypertrofie PK (EKG, skiagram hrudníku, CT hrudníku, ECHO), prekapilární PH při pravostranné srdeční katetrizaci*
 - b) *sekundární polyglobulie (Htk > 55 %)*
 - c) *desaturace v průběhu spánku (neinvazivní noční monitorování SpO₂) při minimálně 30 % doby spánku pod 90 %*
 - d) *zátěžová desaturace při standardní spiroergometrii na úrovni 60 % vrcholové spotřeby kyslíku (peakVO₂) nebo 0,5 W/kg, s poklesem pO₂ pod 7,3 kPa oproti výchozí hodnotě a zároveň min. o 0,7kPa*
- *u nemocných s hodnotou paO₂ < 7,3 kPa se další nálezy nevyžadují.*

DDOT

- *nutné provést kyslíkový test s arteriálními odběry krevních plynů (bez kyslíku, s průtokem 1 l/min, 2 l/min, ... s dobou aplikace O₂ min. 20 minut)*
 - *vzestup paO₂ nejméně o 1 kPa a min. na 8 kPa, při hyperkapnii zkusit NIPV, zvýšení paCO₂ o 1 kPa a více je kontraindikací DDOT*
 - ***kritéria mobility** - 6MWT - nemocný ujde bez inhalace kyslíku nejméně 130 metrů a s odpovídajícím průtokem kyslíku následně vzdálenost prodlouží o 25 % a více; po skončení testu s kyslíkem musí mít SpO₂ alespoň 85 %*
-

Transplantace plic

- *bilaterální sekvenční Tx plic*
 - *zařazení do Tx programu:*
 - *FEV1 pod 30% normy či rychlý pokles FEV1*
 - *zvyšující se frekvence exacerbací vyžadující ATB léčbu*
 - *neustupující či recidivující pneumothorax*
 - *recidivující hemoptýza nekontrolovaná embolizací bronch. tepen*
-

Transplantace plic

- *indikace k Tx:*
 - *oxygenodependentní respirační selhání*
 - *hyperkapnie*
 - *plicní hypertenze*
-

Transplantace plic

- *absolutní kontraindikace:*
 - *neschopnost systémově tolerovat steroidy*
 - *renální insuficience*
 - *malignita*
 - *přítomnost panrezistentní Burkholderia cepacia (genomovar ST 32) ve sputu*
-

Léčba GIT onemocnění

- zevní insuficience pankreatu

- nutné aktivně pátrat - 1x ročně elastáza I ve stolici

- lipáza - maximálně 10000j./kg/D (při překročení

- před každým jídlem !!!

dávky riziko rozvoje kolitidy)

- diabetes vázaný na CF

- nutné aktivně pátrat - 1x ročně oGTT

- vždy inzulin

- alespoň 6 jídel denně

- dieta bez omezení, pouze zákaz „rychlých“ cukrů

Léčba GIT onemocnění

- *fokální biliární cirhoza*

- *nutné aktivně pátrat - 1x ročně UZ břicha, 1x za 6 měsíců jaterní enzymy*
- *ursodeoxycholová kys. 15-30 mg/kg/D + taurin 30-40 mg/kg/D*

- *metabolická kostní nemoc*

- *nutné aktivně pátrat - 1x za 2 roky denzitometrické vyš.*
 - *prevence – pohyb, vitamín D, pankreatická substituce, vápník*
 - *bisfosfonáty*
-

Léčba malnutrice

- *1x ročně nutriční screening*
 - *zvýšený kalorický přívod*
 - *při FEV1 < 85% - 125-130% normy*
 - *při infektu - 130-150-200% normy*
 - *muži - 100-130 kcal/kg/D*
 - *ženy - 80-110 kcal/kg/D*
 - *bílkoviny - 2,5-3,0 g/kg/D*
 - *tuky - 40% kalorického přívodu*
-

Nutriční podpora

- *sipping*
 - *Fantomalt* - ↑ *přívod cukrů*
 - *Protifar* - ↑ *přívod bílkovin*
 - *MCT* - ↑ *přívod tuk*
 - *Nutridrink, Fresubin, Survimed, Isocal, Nutrison*
- *nasogastrická sonda, gastrostomie (PEG),
zřídka jejunostomie (Pulmocare, Emsogen)*
- *parenterální výživa - centrální venozní katetr*

Suplementace vitamínů a minerálů

- *minerály* - kalcium, fosfor, magnesium, zinek, selen, železo

- *vitamíny* - vit. A 5000 IU (*teratogenní*)

- vit. D 400-800 IU

- vit. E 200-400 mg

- vit. K 5 mg 2x týdně *při*

současné ATB terapii

Reprodukce - muži

- 97 – 98 % neplodných
 - plánování rodiny – metody asistované reprodukce
 - kompletní molekulárně genetické vyšetření partnerky
 - odběr spermií (MESA, TESA) → IVF (event. ICSI) → embryotransfer
 - pravděpodobnost otěhotnění při použití ICSI je 35 %
-

Reprodukce - ženy

- *absolutní kontraindikace gravidity:*
 - *plicní hypertenze*
 - *cor pulmonale*
 - *hyperkapnie*
 - *klidová hypoxemie*
-

Reprodukce - ženy

- *relativní kontraindikace gravidity:*
 - *FVC nebo FEV1 pod 50% n.h.*
 - *rychlý pokles plicních funkcí*
 - *kolonizace Burkholderia cepacia*
 - *časté infekční exacerbace vyžadující i.v. ATB*
 - *malnutrice s BMI pod 18*
 - *přítomnost diabetu*
-

Individualizovaná léčba

- cílená léčba CF nemocného dle :
 - *typu (třídy) mutace CFTR genu*
 - *typu kolonizace dýchacích cest*
 - *tíže bronchopulmonálního onemocnění a komplikací*
 - *přítomných GIT projevů a komplikací*
 - *stavu nutrice*
-

Korektory a aktivátory CFTR proteinu

- *orphan drug* (VVO s prevalencí < 50 / 100 000)
- *lék modifikující chorobu* – princip nápravy základního defektu
- *aktivátor defektního CFTR proteinu* – zvyšuje kapacitu iontových kanálů pro transport chloridových iontů
- *korektor defektního CFTR proteinu* – naváže a stabilizuje kanál v apikální membráně buňky

Korektory a aktivátory CFTR proteinu

- aktivátor defektního CFTR proteinu
 - *ivacaftor* – 150 mg a 12 hod. 1-0-1 (pouze pro G551D)
(KALYDECO)
 - korektor defektního CFTR proteinu
 - *lumicaftor* – v kombinaci s ivacaftorem 200/125mg a 12 hod. 2-0-2 (pro homozygoty F508del) (ORKAMBI)
 - *tezacaftor* – v kombinaci s ivacaftorem 100/150mg a 12 hod. 1-0-0 + 150mg ivacaftor 0-0-1 (pro homozygoty F508del nebo heterozygoty F508del + gatová mutace)
(SYMKEVI)
-

Prognóza

- v současnosti se 40% všech nemocných s CF dožívá dospělosti
 - předpokládaný medián přežití v roce 2000 byl 32 let
 - předpokládaný medián přežití v roce 2009 byl 36 let
 - předpokládaný medián přežití nemocných narozených v roce 1990 je více než 40 let
 - další zlepšení prognózy nemocných se zavedením **korektorů a aktivátorů CFTR proteinu** = **kauzální doživotní léčba**
-

Děkuji Vám za pozornost !!!
