



ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА (Mucoviscidosis) (болест со сто лица)

Институт за белодробни заболувања кај децата – Козле, Скопје

Болница Bambino Gesù (Мај – Август, 2014)

Каролина Симоновска

Датум на презентација: Септември, 2014 г



Дефиниција:

Автосомно рецесивна наследна болест – тешко смртоносно мултисистемско заболување кое се манифестира со дисфункција на сите или повеќето егзокрини жлезди

Инциденца

- инциденца за ЦФ е 1:2500 новородени
- носителство на ЦФ генот во белата популација е 5%
- во европа има преку 25 милиони носители на генот на ЦФ
- во Северна Ирска 1:1700
- во Шведска 1:7700
- Финска 1:25000
- во САД 1:3200



Вовед

Прв детален опис на болеста

-**Dorothy Anderson** - 1938 година

– термин “цистична фиброза на панкреас”
(фиброза на панкреас и дилатација на дуктуси)

-**Sudney Faber** 1945 година

– термин “муковисцидоза”
(густ и леплив мукус во респираторниот елементарен тракт)

-**DiSant Agnese** 1953 – губиток на сол во потта кај ЦФ

-**Quinton** – зголемен негативен биоелектричен потенцијал во канали на потни жлезди кај ЦФ

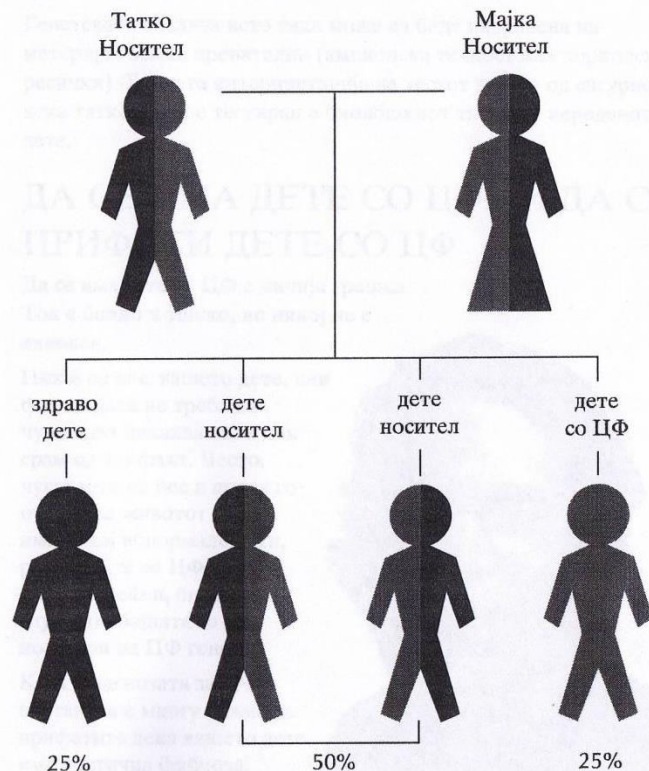
-**Knowles** - зголемен негативен биоелектричен потенцијал во респираторни патишта кај ЦФ

-1985 година изолација на **ЦФ ген**



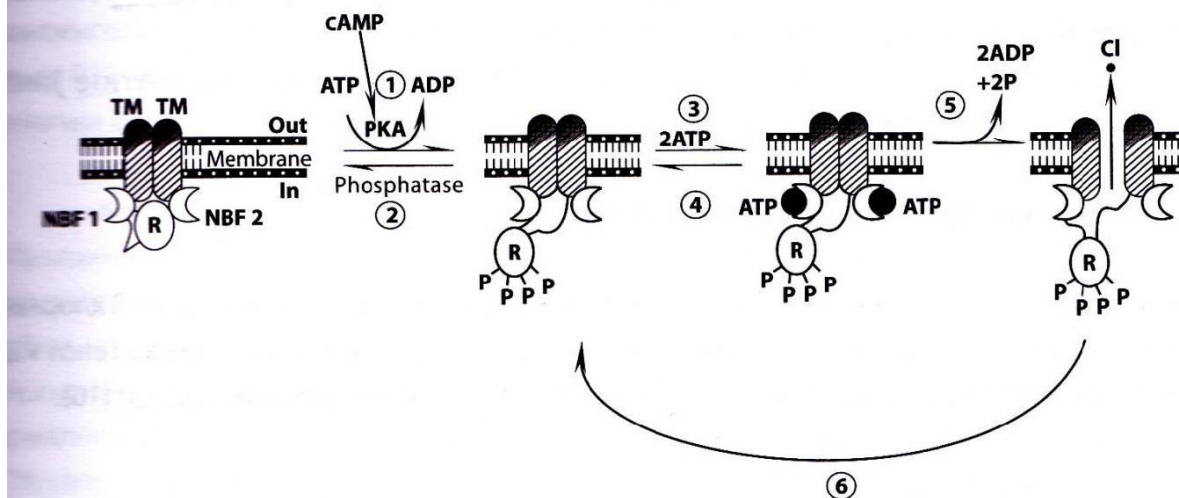
-Автосомно рецесивна болест

Слика 3 Покажува родители и дете со ЦФ



ЦФ е резултат на мутации во ген одговорен за синтеза на протеинот – цистично фиброзен трансмембрански регулаторен протеин-CFTR. **CFTR протеин** е хлорен канал во апикална мембрана на епителни клетки на многу органи-важен за движење на сол и вода низ клеточната мембрана..

Слика 2. Модел на функционирање на CFTR (20)



По cAMP стимулацијата (1) на PKA и фосфорилацијата на еден или повеќе серински резидуи во R-подрачјето (2), CFTR каналот е во состојба да врзе ATP (3 и 4), кој се хидролизира (5) и ослободената енергија индуцира конформациски промени и отворање на хлорниот канал. Враќањето на каналот во затворена состојба (6) е проследено со дефосфорилација на протеинот.



1985 генот бил лоциран на **долгиот крак на седмиот хромозом (7g31)(1,2)**

CFTR ген има 250 kb од геномската DNA

Содржи 27 протеин кодирачки егзони одвоени со некодирачки интрони

Најчеста мутација е **F508del ($\Delta F508$)** делеција на три пара бази во десетиот егзон што води до загуба на аминокиселината фенилаланин на местото 508.

-повеќе од 1800 различни мутации во пет класи

-missense 42%

-frameshift 15%

-splicing 12%

-nonsense 10%

-inframe 2%

-големи инсерсии 3%

-promotor mutacii 0,5%



Патогенетски фактори:

-дејство на хуморални супстанции на клетки на егзокрини жлезди-зголемена метаболичка активност на клетките-се менува пермеабилноста на клеточната мембрана и електролитната концентрација на секретите, а се зголемува синтезата на мукополисахариди и протеини.

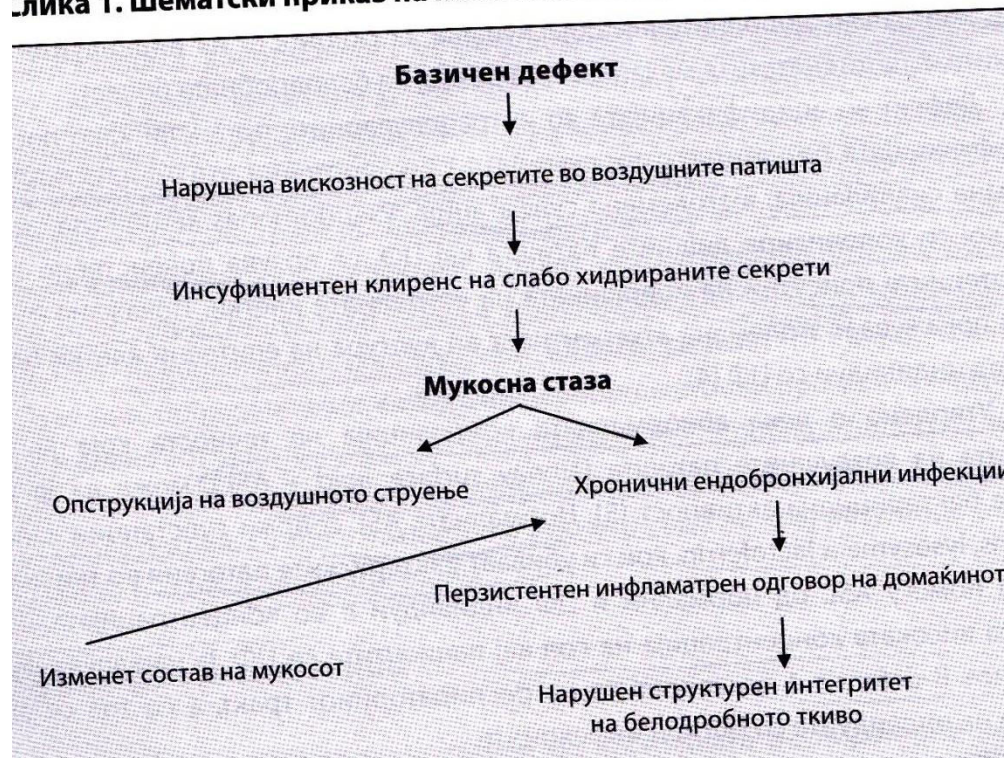
-**”цилиотоксичен агенс” (Spockov faktor)**, откриен во серум на хетеро и хомо зиготи

-води до дискинезија на цилиите на епителот

-**”инхибиторен фактор на натриум реапсорпција” (Mangosov faktor)** во пот и пливачка на хомозиготи.

Бели дробови-ремоделирање

Слика 1. Шематски приказ на патогенезата на белодробната болест

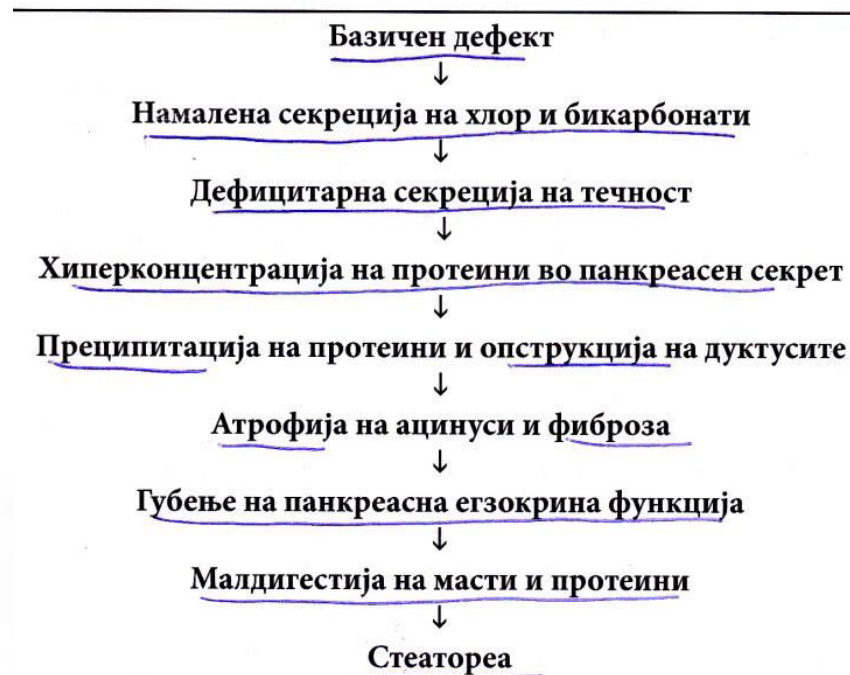


застој на бронхиален секрет-делимична или потполна опструкција
-пореметена дистрибуција на воздух во плука-бронхоспазам
-застој на секрет –чести инфекции – метаплазија на епител –бронхиектазии,
цисти со гној, ателектази, лезија на околно ткиво – фиброза
-пулмонална артериска хипертензија-cop pulmonale –срцева исуфициенција
-чести рекурентни и хронични белодробни инфекции



ка 1. Шематски приказ на патогенезата на панкреасната инсуфициен

-Панкреас

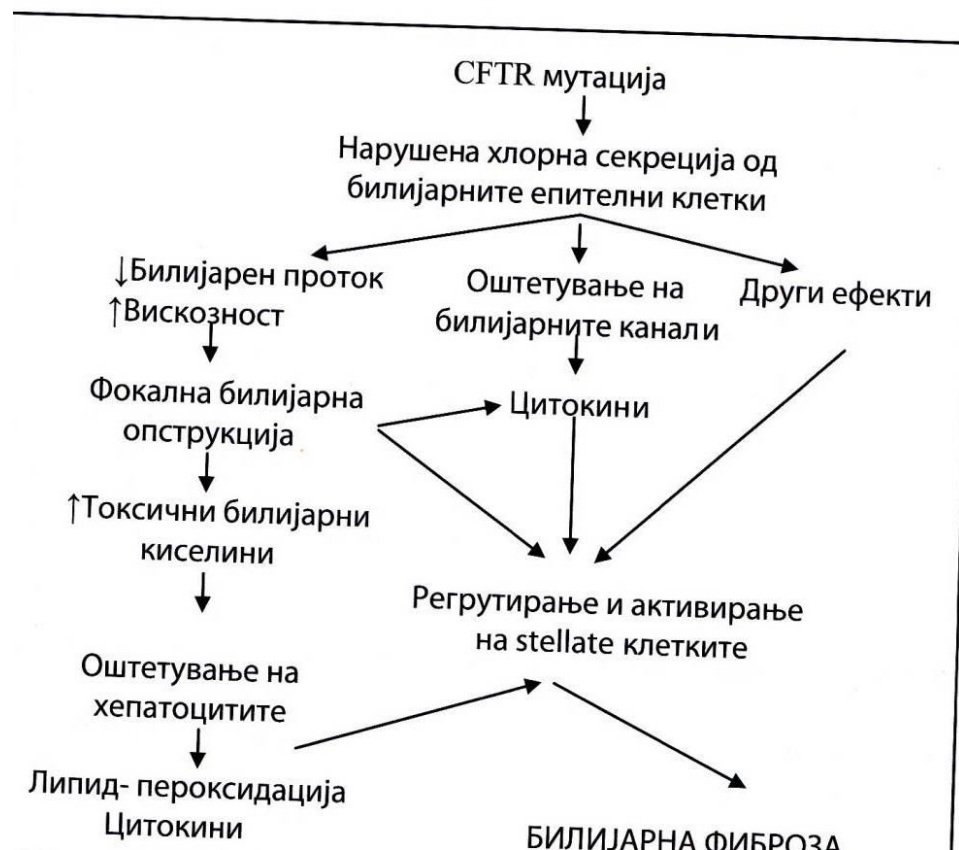


–базичен дефект-намалена секреција на хлор и бикарбонати-
дефицитарна секреција на течност-хиперконцентрација на протеини во
панкреасен сок-преципитација на протеини–опструкција и дилатација
на изводните канали –неможност за движење на ензими кон црева -
аутодигестија на панкреас-инсуфициенција на егзокрина панкреасна
секреција-малдигестија на протеини и масти-стеатореа
-покачен имунореактивен трипсиноген (IRT) во крвта
-покачен панкреатитис-асоциран протеин (PAP) во крвта



-Хепар

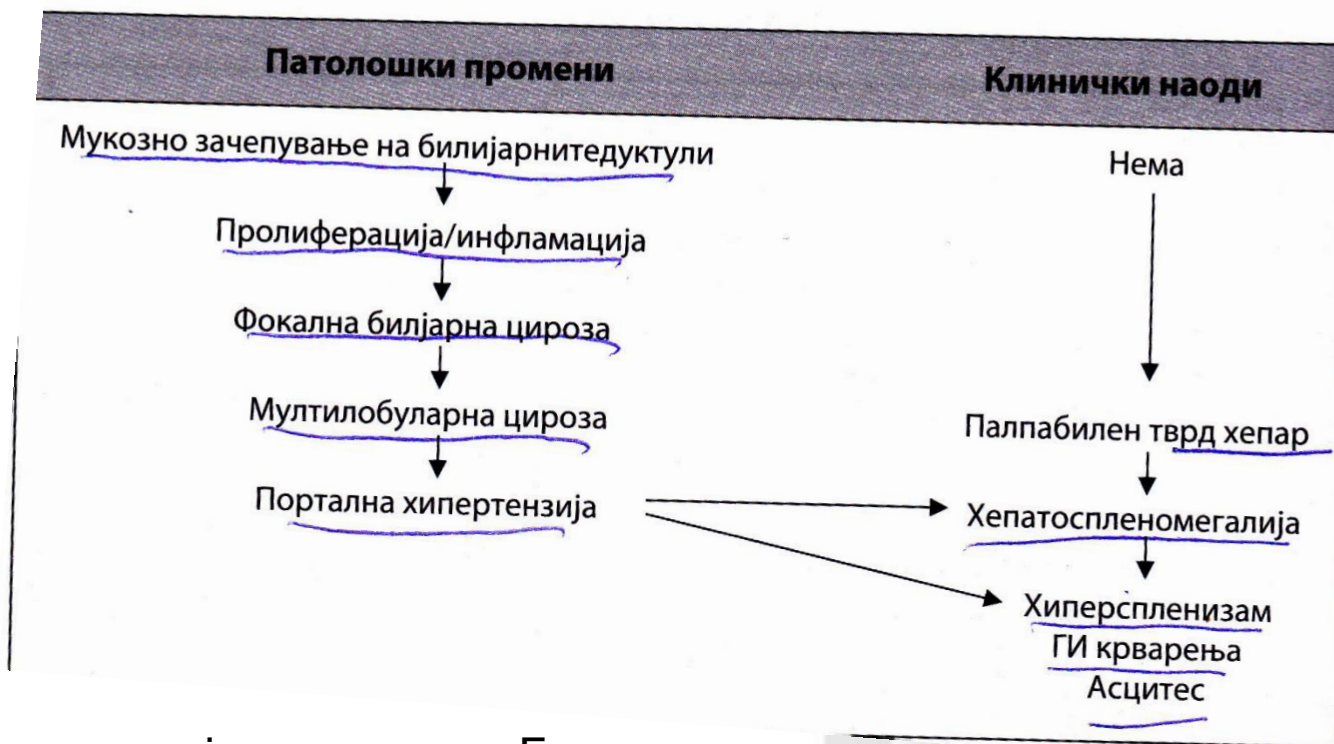
а 2. Претпоставена патогенеза на хепато-билијарната болест според моделот на Sokol и Durie (7)



– нарушена секреторна функција-густи вискозни секрети во билијарни дуктуси – опструкција - реактивна фиброза-цироза-портална хипертензија-хепатална инсуфициенција



Слика 3. Еволуцијата на хепатална болест кај ЦФ



ГИТ –дилатација на клетки и Брунерови дуоденални жлезди,

- 10% новородени –со мекониски илеус

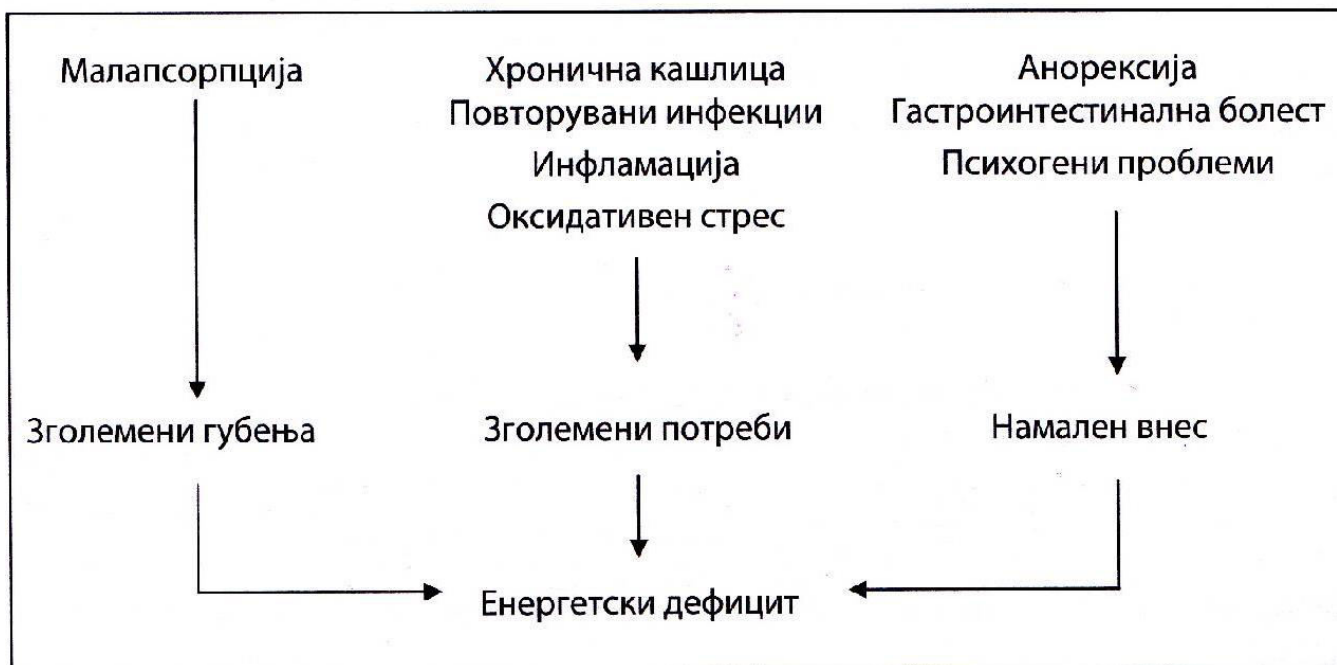
-Потни жлезди –морфолошки нормални-пореметен електролитен состав на пот

Репродуктивни органи -опструкција на семовод

-абнормална цервикална слуз



Слика 1. Патогенеза на малнутрицијата кај цистичната фиброза





Клинички манифестации -респираторни симптоми:

- хронична кашлица-густ обилен жилав секретоза
- диспнеа и цијаноза и батичасти прсти (clubbing)
- аускултаторно продолжен експириум со стругави пискави
бронхогени шумови и крепитации
- на перкусија хиперсонарен плукен звук
- зголемен антеро-постериорен дијаметар, испакнат стернум
и спинална кифоза
- хемоптизи
- гасни анализи со хипоксемија и хиперкапнеа
- RTG на плуќа и HRCT (High –resolution computer tomography)-
тракасти сенки, хиперинфлација, ателектаза,
инфилтрација и бронхиектазии се до апцес пнеумоторакс,
плеурален излив и плуќна фиброза
- рецидивни хронични инфекции на плуќа



Клиничка слика на панкреасна егзокрина инсуфициенција:

- пореметено варење и варење и апсорпција на масти и протеини
- масни неоформени смрдливи столица
- не напредува во телесна тежина и висина
- заостанување во растот и покрај зголемен апетит
- абдомен-голем, а мала мускулна маса-хипотрофично
- едем, анемија, хипоалбуминемиа
- дефицит на липосолубилни витамини
- дефицит на таурин, жолчни соли и есенцијални масни киселини
- анорексија и неадекватен енергетски внес
- синдром на дефицит на сол, антиоксидантен дефицит
- дефицит на минерали и олигоелементи
- хипотромбинонемиа-склоност кон крварење

-Pancreatitis

хронични рекурентни абдоминални болки-епигастрично-пенетрира
кон грб странично и супраренална региа



Интенстинални манифестации на ЦФ

- веднаш после раѓање 10-15% -мекониумски илеус (неонатална интестинална опструкција поради зачепување на луменот на танкото црево во близина на илеоцекална валвола со густ леплив мекониум)
- продолжена жолтица
- хронични проливи
- мекониумплагсиндром-често не е поврзан со цистична фиброза
- еквивалент на меконијален илеус :
 - рекурентни парцијални или комплентни дистални цревни опструкции.
 - коликобразни стомачни болки-палпаторна болно осетлива маса во десен долен квадрант во абдомен
 - билијарно повраќање
- опстипација со абдоминална болка и дистензија
- инвагинација со грчеви во стомакот со болка, повраќање и крв во столица
- пролапс на ректум-од 6 месеци до 3 години
- фиброзна колонопатија-високи дози на панкреасни ензими-абдоминална болка-дистензија-асцит крваво слузава дијареа
- гастоезофагијален рефлукс-плуќни и ГИТ симптоми



Хепатални симптоми:

- неонатална холестаза
- хепатална стеатоза
- хронична хепатална болест-цироза
- екстрахепатична билијарна болест
- хепатомегалиа

Diabetes mellitus

- дијабетична ретинопатија
- дијабетична нефропатија
- Репродуктивни органи –кај женски особи намалена фертилност
 - кај машки особи стерилност
- Солена пот
 - зголемена елиминација на електролити во потта
 - циркулаторен колапс и смрт (хипотона дехидрација)
- Хронична метаболна алкалоза
- Хроничен синусит и назални полипи
- Остеопороза и остеопения
- Закаснет пубертет



Клиничка слика на ЦФ во однос на возраста

Новородено: -меконијален илеус

-неонатална холестатска жолтица

Доенче: потхранетост, стеатореа, хронична дијареа, абдоминална дистензија, едемна малнутриција, хипопротеинемија, ненапредување, анемиа, витамин дефицитарни состојби, хипонатриемична дехидрација, метаболна алкалоза, хронична кашлица, бронхит, бронхиолит и хроничен дистрес.

Детство: рекурентни хронични белодробни инфекции, хроничен синуситис, назални полипи, малнутриција, дефицит на липосолубилни витамини, еквиваленти на меконијален илеус, ректален пролапс, панкреатитис, портална хипертензија, батичасти прсти.

Адолесценти и возрасни: хронични белодробни инфекции, деформитети на граден кош, пулмонално срце, дистален интестинален синдром, шеќерна болест, задоцнет пубертет, стерилитет, остеопороза



Иследувања

- Потен тест
 - квантитативен пилокарпински јонтофорезен потен тест
 - метод Gibson-Cooke
 - макродуктален колекторен систем
 - хлориди во пот $>60 \text{ mmol/l}$
- Мекониумски тест-зголемени албумини во мекониум
- Имунореактивен трипсин тест-зголемен трипсин во крв
- Мерење на носна потенцијална разлика
- Ренгенографија и компјутеризирана томографија на плуќа и сиснуси
- Бронхоалвеоларна лаважа и микробиолошко испитување
- Гасни анализи –хипоксемиа и хиперкапнеа
- Бактериолошки анализи на спутум
 - хипофарингиална или ендоларингијална сукција,
 - длобок брис од грло
 - бронхоскопија



- Функционално испитување на плуќата
 - пореметена дистрибуција на вентилација,
 - пореметена дифузија на гасови,
 - намалена комплијанса на плуќа,
 - изменет вентилационо перфузионен однос.
 - Витален капацитет намален,
 - резидуелен волумен и функционален резидуелен капацитет-зголемени.

- Функционално испитување на панкреасна инсуфициенција
 - квантитативно одредување на масти во фецес
 - панкреатичен стимулативен тест
 - мерење ензими химотрипсин или еластаза во фецес
 - бентерамитски тест
 - ензими во крв
 - ехо преглед



- Хепатални функционални тестови (хепатален скрининг)
 - AST (аспартат аминотрансфераза)
 - ALT (аланин аминотрансфераза)
 - GGT (гама глутамил трансфераза)
 - Алкална фосфатаза
 - Билирубин
 - Ехо
 - Хепатобилијарна сцинтиграфија
 - Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија
 - Горна гастроинтестинална ендоскопија
 - Компјутеризирана томографија
 - Магнетна резонанца
 - Хепатална биопсија

- Дијагноза на CFRD
 - Hemoglobin A1C (A1C)
 - OGTT тест



- Проценка на растот и нутритивниот статус
 - тежина, висина и обем на глава-перцентилни криви
 - Z-скорови за тежина, висина и тежина за висина
 - BMI-Body Mass Index-индекс на телесна маса
 - Процент од идеална тежина за висина
 - Скелетна возраст и матурација
 - Телесна композиција
 - коскен дензитет

- DXA скен (Dual energy X-ray absorptiometry)
 - е златен стандард за мерење на коскен минерален дензитет (bone mineral density-BMD)

- Анализа на семена течност



Дијагноза на ЦФ

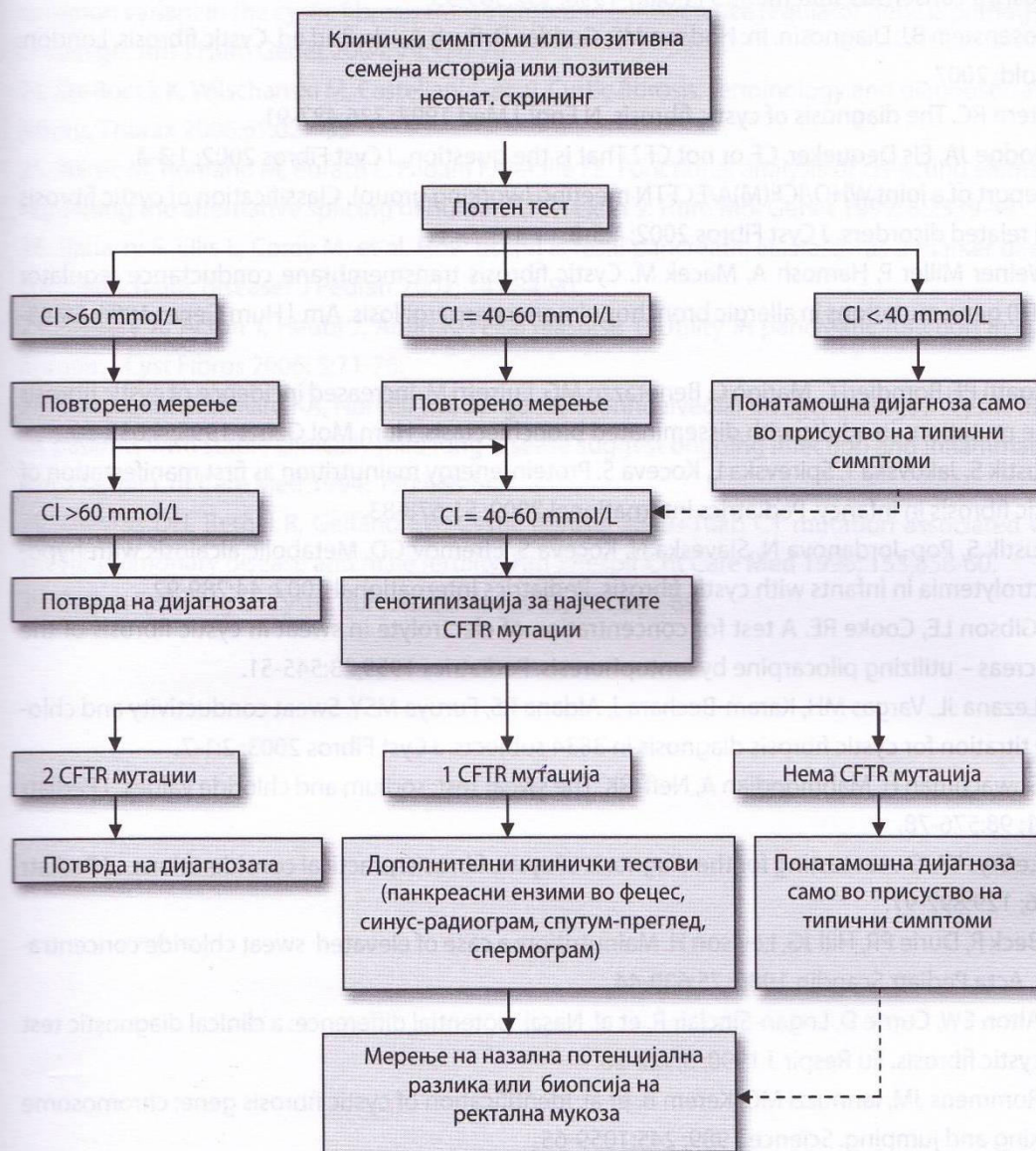
-критериуми по Shwachman, Matthews, Andersen-два од следните четири критериуми:

- хронична плуќна болест
- панкреасна екскреторна дисфункција
- позитивен потен тест
- фамилијарна појава на болеста

- клиничка дијагноза
- потен тест
- мерење на носна потенцијална разлика-PD (potential-difference)
- генотипизација



Слика 1. Дијагностички алгоритам на ЦФ





Пренатална дијагноза и скрининг за ЦФ

- **пренатална дијагноза** – цел спречување на болно дете
 - одредување на алкална фосфатаза во амнионска течност во 18-та недела од бременост
- **генетска пренатална дијагноза:**
 - **индиректна генетска анализа-DNA** од фетус се екстрахира од материјал добиен со биопсија на хорионски реси од деветта до дванаесетта недела од бременост
 - **директна генетска анализа** на познати мутации во CFTR генот во DNA од фетусот-биопсија на хорионски реси-9-12 недела од бременост
 - **предимплантациска генетска дијагноза:** инвитро фертилизација, биопсија и отстранување на една клетка од ембрионот, амплификација на DNA и анализа на амплифицираниот продукт на ЦФ мутации



Популационен скрининг

- хетерозиготен скрининг за носителство пред или за време на бременоста т.е. предконцепциски и антенатален скрининг за носителство кој е доста раширен во многу земји.
- во нашата земја одредување на носителството на ЦФ генот се врши само во семејства со историја за цистична болест

Неонатален скрининг

- цел: откривање на новородени афектирани од цистична фиброза
- одредување на албумин во мекониум
- зголемен имуно реактивен трипсин и трипсиноген (IRT) во крв
- генетска анализа на CFTR мутации
- во повеќето земји ЦФ ја вклучуваат во националните скрининг програми.



-протокол на неонатален скрининг за ЦФ

1. IRT: примарен тест со :Delfia (heterogeneous time resolved fluorometric assay) техника,
RIA (radio-labelled immunoassay)
или ELISA (enzyme-linked immunospecific assay) методи
2. Интермедијарен тест:
 - одредување на IRT во втор примерок крв-3-4 недела од животот
 - анализа на CFTR мутации
 - PAP анализа (pancreatitis-associated protein)
3. Дијагноза на ЦФ кај доенче без клиничка манифестација
 - позитивен неонатален скрининг
 - покачени хлориди во пот



Терапија

- не постои специфичен лек
- антибиотици (ив, орално, инхалаторно)
- физикална терапија:
 - постурална дренажа-перкусија
 - автогена дренажа
 - осцилаторен PEP-Flutter
 - Vest (високофреквентни осцилации на сид на граден кош)
 - физичка активност и вежби
- инхалациона терапија (континурана и интермитентна)
- муколитички средства-rhDNase-рекомбинантна хумана деоксирибонуклеаза-Pulmozyme
- хипертоничен солен раствор
- бронходилататори
- антиинфламаторна терапија:
 - кортикостероиди
 - нестероидни антиинфламаторни лекови
 - макролиди
 - леукотриенски антагонисти
- деконгестивни лекови
- калорична исхрана богата со протеини со умерена рестрикција на масти



- панкреасни ензими-Creon, Pancrease
- инхибитори на протонска пумпа-Umeprazol
- суплементација со таурин
- мултивитамини
- вакцинации
- рехидратација
- белодробна трансплантација
- нови инхалациони антибиотски препарати
- денфусол и инхалационен манитол
- генетска терапија
- урсондеоксихолна киселина
- хепатална трансплантација
- инсулинска терапија
- терапија со бифосфонати



Заклучоци/Научени лекции

- ЦФ како комплексна хронична болест бара континуиран третман во текот на целиот живот, постојана грижа и поддршка од општеството и унапредување на третманот за исполнување на современи стандарди за терапија. За тоа е потребно изградба **специјализирани ЦФ центри** и примена на современи принципи во терапија на ЦФ за да се постигне квалитетно и долго преживување.
- ЦФ како мултисистемска болест бара **мултидисциплинарен пристап** од лекари специјалисти: педијатар-пулмолог, интернист-гастроентеролог, физиотерапевт, микробиолог, медицинска сестра, психолог, социјален работник, нутриционист во соработка со други специјалисти од други области.
- Рана дијагноза на болеста со воведување на **популационен и неонатален скрининг**.
- Воведување на **домашни сервиси за терапија** на пациенти со цистична фиброза.
- Навремено откривање на сите компликации преку регулаторни **системски испитувања**.
- Создавање **центар за трансплантација-на бели дробови**.
- Продолжување и подобрување на животниот век на пациенти со ЦФ**