

Věra Vávrová a kolektiv

CYSTICKÁ FIBRÓZA



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Obsah

Seznam spoluautorů	14
Poděkování	14
Předmluva.	15
1 Úvod.	17
1.1 Historie cystické fibrózy (<i>V. Vávrová</i>)	17
1.1.1 Historie cystické fibrózy ve světě	17
1.1.2 Historie cystické fibrózy u nás.	19
1.2 Výskyt cystické fibrózy (<i>V. Vávrová</i>)	19
1.3 Dědičnost cystické fibrózy (<i>M. Macek Jr.</i>)	20
Závěr.	23
Literatura.	23
2 Patogeneze cystické fibrózy	27
2.1 Molekulárně genetická a patofyziologická podstata cystické fibrózy (<i>M. Macek Jr.</i>)	27
2.1.1 Gen <i>CFTR</i>	27
2.1.2 Protein <i>CFTR</i>	30
2.1.3 Mutace a varianty v genu <i>CFTR</i>	33
2.1.4 Populačně genetická charakteristika mutací genu <i>CFTR</i>	42
2.2 Esenciální mastné kyseliny a jejich deriváty v patogenezi cystické fibrózy (<i>V. Vávrová a H. Tomášová</i>)	48
2.2.1 Kyselina arachidonová (AA) a kyselina dokosaheptaenová (DHA).	48
2.3 Genetické modifikátory v patogenezi CF (<i>V. Vávrová, J. Brázová, D. Zemková, M. Macek Jr.</i>)	49
2.3.1 Manózu vázající lektin	50
2.3.2 α_1 -antitrypsin	52
2.3.3 Tumor nekrotizující faktor α	53
2.3.4 Polymorfizmy genů pro některé další mediátory zánětu	54
2.3.5 Gen pro transformující růstový faktor β	54
2.3.6 Varianty endoteliální NO syntázy	55
2.3.7 Antigeny HLA II. třídy	56
2.3.8 Glutathion-S-transferáza	56
2.3.9 β_2 -adrenergní receptor	56
Závěr.	57
Literatura.	58
3 Diagnóza	65
3.1 Klinické podezření (<i>V. Vávrová, J. Bartošová</i>)	65
3.2 Průkaz abnormální funkce proteinu <i>CFTR</i>	69
3.2.1 Potní test (<i>V. Vávrová, D. Zemková</i>)	69

3.2.2	Molekulárně genetické vyšetření u průkazu abnormální funkce genu <i>CFTR</i> (<i>M. Macek Jr.</i>)	73
3.2.3	Transepiteliální rozdíl potenciálů (<i>L. Pelikán</i>).	82
3.3	Stanovení diagnózy (<i>V. Vávrová, D. Zemková, J. Bartošová</i>)	84
3.4	Screening (<i>V. Vávrová, D. Zemková</i>)	85
3.4.1	Novorozenecký screening	86
3.4.2	Antenatální screening	88
3.5	Prenatální genetická diagnostika cystické fibrózy a genetické poradenství (<i>M. Macek Jr., M. Macek</i>)	90
3.5.1	Přímá molekulárně genetická diagnostika cystické fibrózy	91
3.5.2	Nepřímá molekulárně genetická diagnostika cystické fibrózy.	92
3.5.3	Aktivita GGT v plodové vodě v prenatální diagnostice cystické fibrózy	93
3.5.4	Ultrazvukové vyšetření v prenatální diagnostice CF.	94
3.5.5	Budoucnost prenatální diagnostiky cystické fibrózy	95
3.5.6	Specializované genetické poradenství	96
	Závěr.	97
	Literatura.	98
4	Mikrobiologie u pacientů s cystickou fibrózou (<i>P. Dřevínek, J. Bartošová, L. Fila, O. Nyč</i>)	107
4.1	Exacerbace plicní nemoci	108
4.2	Získávání materiálu k mikrobiologickému vyšetření	108
4.3	Mikrobiologická diagnostika.	109
4.3.1	Mikroskopické vyšetření.	109
4.3.2	Kultivace.	109
4.3.3	Biochemické testy a testování citlivosti k antibiotikům	110
4.3.4	Molekulárně genetické metody	110
4.3.5	Vyšetření pseudomonádových protilátek	113
4.4	Bakteriální infekce	113
4.4.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	114
4.4.2	<i>Haemophilus influenzae</i>	114
4.4.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	115
4.4.4	Komplex mikroorganismů <i>Burkholderia cepacia</i>	119
4.4.5	Ostatní patogeny	126
4.4.6	Netuberkulózní mykobakteria	127
4.5	Mykotické infekce	129
4.6	Virové infekce	129
	Závěr	130
	Literatura	130
5	Cystická fibróza – imunita (<i>A. Šedivá</i>).	139
5.1	Vrozená imunita	139
5.1.1	Vrozené imunitní reakce lokální	140
5.1.2	Vrozené imunitní reakce systémové	141
5.2	Specifické, získané imunitní reakce	142
5.2.1	Specifické humorální reakce – protilátky.	142
5.2.2	Specifické buněčné reakce – T-lymfocyty	143

5.3	Regulační mechanizmy imunity	143
5.4	Imunita u transplantace plic pro cystickou fibrózu	144
	Závěr	145
	Literatura	145
6	Zánět (<i>V. Vávrová, J. Brázová, H. Tomášová</i>)	147
6.1	Aktivace a průběh zánětu	147
6.2	Úloha neutrofilů	149
6.3	Nejčastěji vyšetřované mediátory zánětu	150
6.3.1	Cytokiny	150
6.3.2	Ukazatelé oxidativního stresu	151
6.3.3	Oxid dusnatý	153
6.3.4	Proteolytické enzymy	153
	Závěr	154
	Literatura	155
7	Vyšetření plic u cystické fibrózy pomocí zobrazovacích metod (<i>E. Čumlivská</i>)	157
7.1	Nativní snímek nitrohrudních orgánů	157
7.2	Počítačová tomografie (CT)	160
7.3	Magnetická rezonance (MR)	162
7.4	Bronchiální angiografie	162
7.5	Scintigrafie	162
7.6	Sonografie	162
7.7	Bronchografie	162
	Závěr	163
	Literatura	163
8	Funkce plic	165
8.1	Funkce plic, její vyšetření a hodnocení u dětí s cystickou fibrózou (<i>A. Zapletal</i>)	165
8.1.1	Základní metody	166
8.1.2	Vývoj některých parametrů funkce plic	173
8.1.3	Nerespirační funkce plic	175
8.2	Hodnocení vyšetření funkce plic u dospělých s CF (<i>L. Fila</i>)	176
	Závěr	178
	Literatura	178
9	Bronchoskopické vyšetření u nemocných cystickou fibrózou (<i>P. Pohunek, T. Svobodová</i>)	181
	Literatura	184
10	Klinické projevy respiračního onemocnění (<i>V. Vávrová, J. Bartošová</i>)	185
10.1	Patogeneze respiračního onemocnění	185
10.1.1	Vliv poruchy proteinu CFTR na fyziologii dýchacích cest a na mukociliární clearance	186
10.1.2	Vliv poruchy proteinu CFTR na infekci <i>P. aeruginosa</i>	190
10.1.3	Důsledky změn	190
10.2	Klinický průběh nemoci	191

10.2.1	Příznaky respiračního onemocnění.	191
10.3	Sledování a hodnocení průběhu	194
	Závěr	196
	Literatura	197
11	Komplikace postihující dýchací ústrojí a jejich léčení	199
11.1	Horní cesty dýchací (<i>H. Fišerová</i>)	199
11.1.1	Sinusitis – zánět vedlejších dutin nosních	199
11.1.2	Nosní polypóza.	204
11.2	Ostatní respirační komplikace	207
11.2.1	Bronchiektázie (<i>V. Vávrová, J. Bartošová</i>).	207
11.2.2	Atelektázy (<i>V. Vávrová, J. Bartošová</i>)	207
11.2.3	Pneumotorax (<i>V. Vávrová, J. Bartošová, L. Fila</i>)	208
11.2.4	Hemoptýza (<i>V. Vávrová, J. Bartošová, L. Fila</i>)	210
11.2.5	Respirační selhání (<i>V. Vávrová, L. Fila</i>)	211
11.2.6	Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) (<i>L. Fila</i>)	212
11.2.7	Paličkovité prsty (<i>V. Vávrová, D. Zemková</i>).	216
	Závěr	219
	Literatura	219
12	Standardní léčení respiračního onemocnění	225
12.1	Inhalační léčba (<i>V. Vávrová, L. Smolíková</i>)	225
12.2	Mukolytika (<i>V. Vávrová, J. Bartošová</i>)	226
12.3	Bronchodilatancia (<i>J. Bartošová</i>)	229
12.4	Léčebná rehabilitace (<i>L. Smolíková</i>)	230
12.4.1	Respirační fyzioterapie a její metody	231
12.4.2	Pohybová terapie	239
12.4.3	Rehabilitační specifika dospělé populace	240
12.4.4	Respirační fyzioterapie dětí	242
12.5	Léčení infekce	247
12.5.1	Očkování, vakcinace, imunizace u pacientů s CF (<i>J. Brázová, A. Šedivá, J. Škovránková</i>)	247
12.5.2	Prevence proti nejčastějším patogenům (<i>J. Bartošová, P. Dřevínek</i>).	253
12.5.3	Léčba infekce (<i>J. Bartošová, P. Dřevínek, O. Nyč, L. Fila</i>).	255
12.6	Léčení zánětu (<i>V. Vávrová, J. Brázová</i>)	269
12.6.1	Kortikoidy	269
12.6.2	Inhalační kortikoidy	270
12.6.3	Makrolidy	270
12.6.4	Nesteroidní antirevmatika	272
12.6.5	Defensiny a katelicidiny	272
12.6.6	Antagonisté leukotrienových receptorů	272
12.6.7	Antiproteázy	272
12.6.8	Jiné protizánětlivé léky.	273
12.7	Dlouhodobá domácí oxygenoterapie a neinvazivní ventilační podpora (<i>L. Fila, V. Vávrová</i>).	273
12.7.1	Dlouhodobá domácí oxygenoterapie.	273
12.7.2	Mechanická ventilace	274

Závěr	275
Literatura	278
13 Transplantace plic u pacientů s cystickou fibrózou (R. Lischke)	291
13.1 Historie	291
13.2 Indikace k transplantaci obecně	292
13.3 Výběr pacientů	292
13.4 Čekací fáze	293
13.5 Operace	294
13.6 Pooperační průběh	295
13.6.1 Medikace	295
13.6.2 Ambulantní péče	296
13.7 Akutní rejekce a infekce	296
13.8 Výsledky a dlouhodobé přežívání	297
Závěr	297
Literatura	297
14 Onemocnění gastrointestinálního traktu a exokrinního pankreatu u cystické fibrózy (H. Vaníček, O. Pozler, V. Skalická)	299
14.1 Exokrinní pankreas	300
14.1.1 Patologické změny exokrinního pankreatu u CF	300
14.1.2 Změny exokrinního pankreatu v zobrazovacích metodách	301
14.1.3 Funkční stav exokrinního pankreatu u CF	301
14.1.4 Patofyziologie onemocnění pankreatu u CF	302
14.1.5 Klinické a laboratorní projevy insuficience exokrinního pankreatu	303
14.1.6 Pankreatické funkční testy	304
14.1.7 Léčba pankreatické insuficience	305
14.2 Fibrotizující kolonopatie	307
14.3 Pankreatitida	308
14.4 Mekoniový ileus	308
14.5 Distální intestinální obstrukční syndrom	309
14.6 Invaginace	310
14.7 Apendicitida	310
14.8 Prolaps rekta	311
14.9 Gastroezofageální reflux	311
14.10 Jiné gastrointestinální projevy	312
Literatura	313
15 Onemocnění jater a žlučových cest (O. Pozler, H. Vaníček, P. Rejtar, J. Nožička, P. Nevolová)	317
15.1 Patogeneze	317
15.2 CF-hepatopatie	319
15.2.1 Klinické příznaky	319
15.2.2 Laboratorní vyšetření	320
15.2.3 Definice	325
15.2.4 Steatóza jater	326
15.2.5 Fokální nebo multilobulární biliární cirhóza	326

15.2.6	Sklerózující cholangitida	327
15.2.7	Komplikace CF-hepatopatie	327
15.2.8	Terapie	328
15.2.9	Profylaktická terapie	332
15.3	Extrahepatální žlučové cesty	332
15.3.1	Klinické příznaky	332
15.3.2	Zobrazovací metody	332
15.3.3	Abnormality žlučníku	333
15.3.4	Stenóza společného žlučového	333
15.4	Přirozený vývoj a prognóza	333
	Závěr	334
	Literatura	335
16	Diabetes mellitus na podkladě cystické fibrózy (<i>S. Koloušková</i>)	341
16.1	Výskyt porušené glukózové tolerance	341
16.2	Patofyziologie CFRD	342
16.3	Screening	342
16.3.1	Glykosylovaný hemoglobin	342
16.3.2	Glykemie nalačno	342
16.3.3	Orální GTT	343
16.3.4	Intravenózní GTT	343
16.4	Diagnostická kritéria pro CFRD	344
16.4.1	Klinická diagnostika CFRD	344
16.4.2	Laboratorní kritéria CFRD	345
16.5	Terapie CFRD	346
16.5.1	Cíle léčby CFRD	346
16.5.2	Monitorování glykemie	346
16.5.3	Terapie CFRD inzulinem	346
16.5.4	Dieta u CFRD	347
	Závěr	348
	Literatura	348
17	Výživa nemocných s cystickou fibrózou (<i>V. Skalická</i>).	351
17.1	Příčiny malnutrice	351
17.1.1	Pankreatická insuficience a její substituce pankreatickými enzymy	352
17.1.2	Další faktory malabsorpce	352
17.1.3	Postižení jater a ztráty žlučových solí	352
17.2	Hodnocení stavu výživy	353
17.3	Stanovení nutričních požadavků	353
17.3.1	Stanovení energetické potřeby	353
17.3.2	Potřeba bílkovin	355
17.3.3	Potřeba tuků	355
17.3.4	Potřeba minerálů, stopových prvků a vitaminů	357
17.4	Deficience antioxidantů	361
17.5	Tekutiny, vláknina, probiotika	362
17.6	Běžná péče o výživu v jednotlivých životních obdobích	362
17.6.1	Novorozenci a kojenci	362

17.6.2	Děti starší 1 roku a předškolního věku	363
17.6.3	Školní děti (6–12 let)	363
17.6.4	Dospívání (13–18 let)	363
17.6.5	Dospělost	364
17.6.6	Těhotenství a kojení	364
17.7	Obecný výběr potravin a skladba stravy nemocných CF	364
17.8	Psychologické aspekty příjmu stravy	365
17.9	Nutriční podpora	366
17.9.1	Zvýšení perorálního příjmu	366
17.9.2	Enterální výživa	366
17.9.3	Parenterální výživa	367
17.10	Dietní opatření u pacientů s CFRD	367
	Závěr	368
	Literatura	368

18 Růst, stav výživy a vývoj nemocných s cystickou fibrózou

	(D. Zemková, Z. Šumník, S. Koloušková)	371
18.1	Růst, stav výživy a přežívání u CF.	371
18.2	Hodnocení růstu a stavu výživy	372
18.3	Růst a sexuální maturace nemocných s CF	374
18.4	Léčba poruch růstu	376
	Závěr	377
	Literatura	377

19 Ostatní systémy 381

19.1	Potní žlázy (V. Vávrová)	381
19.2	Reprodukční ústrojí (L. Fila).	383
19.2.1	Neplodnost mužů s CF	383
19.2.2	Těhotenství žen s CF	385
19.3	Poruchy kostního metabolismu u pacientů s CF (Z. Šumník, D. Zemková).	389
19.3.1	Diagnostika a klinický význam osteoporózy u CF	389
19.3.2	Etiopatogeneze vzniku osteoporózy u nemocných s CF	390
19.3.3	Prevence a léčba osteoporózy u pacientů s CF	392
19.4	Kloubní manifestace a autoimunitní projevy CF (M. Suková).	393
19.4.1	Hypertrofická plicní osteoartropatie	393
19.4.2	Epizodická artropatie.	394
19.4.3	Revmatoidní artritida.	395
19.4.4	Artropatie při amyloidóze.	395
19.4.5	Artritida indukovaná léky	395
19.4.6	Granulomatózní artritida	395
19.4.7	Jiné artropatie	396
19.4.8	Vaskulitida	396
19.5	Kardiovaskulární komplikace cystické fibrózy	397
19.5.1	Cor pulmonale (V. Hroboňová)	397
19.5.2	Arytmie (V. Hroboňová)	398
19.5.3	Kardiomyopatie (V. Hroboňová, V. Vávrová)	399

19.6	Ledviny (<i>V. Vávrová</i>)	401
19.6.1	Funkce ledvin a regulace rovnováhy vody a solí	402
19.6.2	Klinické projevy renálního postižení u CF	403
19.7	Funkce štítné žlázy u nemocných s CF (<i>Z. Šumník</i>)	404
19.8	Amyloidóza (<i>V. Vávrová</i>)	405
19.9	Nervový systém (<i>V. Vávrová</i>)	406
19.9.1	Pseudotumor cerebri	406
19.9.2	Absces mozku	406
19.9.3	Chiariho syndrom	406
19.9.4	Obrny nervů	407
19.9.5	Neurosenzorická ztráta sluchu	407
19.9.6	Neuritis optiku a periferních nervů	407
19.9.7	Oční postižení	407
	Závěr	407
	Literatura	409
20	Atypické formy cystické fibrózy	
	(<i>V. Vávrová, M. Macek Jr., D. Zemková</i>)	419
20.1	Izolovaná obstruktivní azoospermie	423
20.2	„Idiopatická“ chronická pankreatitida	425
20.3	Mírná plicní onemocnění	426
20.3.1	Roztroušené (diseminované) bronchiektázie	426
20.3.2	Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)	427
20.3.3	Astma	427
	Závěr	427
	Literatura	428
21	Vztah genotypu a fenotypu (<i>M. Macek Jr., V. Vávrová, D. Zemková</i>)	429
21.1	Korelace genotypu s fenotypem u exokrinní funkce pankreatu	432
21.2	Korelace genotypu s fenotypem u sinopulmonálního onemocnění	433
21.3	Korelace genotypu s fenotypem u potní žlázy	434
21.4	Reprodukční systém	435
21.5	Korelace genotypu s fenotypem u dalších projevů CF	435
	Závěr	436
	Literatura	436
22	Nové možnosti léčby (<i>V. Vávrová, M. Macek Jr.</i>)	439
22.1	Genová terapie	439
22.2	Proteinová terapie	440
22.2.1	Terapie zaměřená na ovlivnění komplexní role proteinu CFTR	440
22.2.2	Terapie zaměřená na ovlivnění resorpce natria	442
22.3	Ovlivnění abnormálního hlenu	442
22.4	Boj proti destrukci tkání infekcí a zánětem	443
22.4.1	Potlačení infekce	443
22.4.2	Boj proti zánětu	444
	Závěr	447
	Literatura	447

23 Psychologická a psychosociální problematika (H. Chladová)	451
23.1 Obecná část	451
23.1.1 Kvalita života nemocných CF	451
23.1.2 Compliance – vstřícnost ve vztahu k léčbě a léčebným postupům	452
23.1.3 Výskyt psychiatrické symptomatologie u nemocných CF	454
23.1.4 Adaptace na onemocnění	454
23.1.5 Problémy s výživou a poruchy příjmu potravy	455
23.1.6 Docházka do školy	455
23.1.7 Dospělí s cystickou fibrózou	456
23.1.8 Rodina	456
23.1.9 Nakládání s onemocněním – řízení péče	458
23.1.10 Péče o tým	458
23.2 Praktická část	459
23.2.1 Stanovení diagnózy	459
23.2.2 Psychologická péče o pacienty s CF a její podoby	460
23.2.3 Rodina a pacient s CF	463
23.2.4 Psychologická péče před a po transplantaci plic	464
23.2.5 Komplexní péče o pacienty s CF	465
23.3 Speciální část – psychologická a psychoterapeutická péče o pacienty s CF v jednotlivých věkových obdobích	466
23.3.1 Novorozenecké a kojenecké období	466
23.3.2 Období batolecí a předškolní	467
23.3.3 Období školní – mladší a starší školní věk	470
23.3.4 Adolescence a raná dospělost	472
Závěr	475
Literatura	476
24 Prognóza cystické fibrózy (V. Vávrová, J. Bartošová, D. Zemková, M. Hladíková)	477
24.1 Genetické faktory v prognóze CF	477
24.2 Vliv faktorů okolí na prognózu CF	477
24.3 Změny prognózy v posledních sedmi desetiletích	477
24.4 Vývoj prognózy u nás	479
Závěr	480
Literatura	481
25 Organizace cystické fibrózy v zahraničí a u nás (V. Vávrová, J. Bartošová, H. Chladová, P. Valentová)	483
25.1 Organizace pro CF ve světě	483
25.2 Organizace pro CF v Evropě	484
25.3 Organizace pro CF u nás	484
Literatura	485
Zkratky	487
Rejstřík	497

Seznam spoluautorů

MUDr. Jana Bartošová, Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Jitka Brázová, Ústav imunologie, UK 2. LF, Praha
MUDr. Eliška Čumlivská, Klinika zobrazovacích metod, UK 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Pavel Dřevínek, PhD., Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Libor Fila, Pneumologická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Hana Fišerová, Klinika ušní, nosní a krční, UK 2. LF a FN Motol, Praha
Mgr. Marie Hladíková, Ústav informatiky, UK 2. LF, Praha
doc. MUDr. Věra Hroboňová, CSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
Mgr. Helena Chladová, Klub nemocných a Centrum cystické fibrózy, Praha
MUDr. Stanislava Koloušková, CSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF
a FN Motol, Praha
MUDr. Alice Krebsová, PhD., Ústav biologie a lékařské genetiky, UK 2. LF Praha
MUDr. Robert Lischke, III. Chirurgická klinika, UK 1. LF, Praha
doc. MUDr. Milan Macek, CSc., Ústav biologie a lékařské genetiky, UK 2. LF, Praha
prof. MUDr. Milan Macek Jr., DrSc., Ústav biologie a lékařské genetiky,
UK 2. LF, Praha
MUDr. Pavla Nevolová, Klinika dětské chirurgie, UK 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Jan Nožička, PhD., Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice,
Hradec Králové
MUDr. Otakar Nyč, Ústav mikrobiologie UK 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Luděk Pelikán, Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
doc. MUDr. Petr Pohunek, CSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc., Dětská klinika UK LF a FN, FN Hradec Králové
MUDr. Pavel Rejtar, Radiologická klinika UK LF a FN, FN Hradec Králové
MUDr. Veronika Skalická, Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
PaedDr. Libuše Smolíková, Klinika rehabilitace, UK 2. LF, Praha
MUDr. Martina Suková, Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF
a FN Motol, Praha
MUDr. Tamara Svobodová, CSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
doc. MUDr. Anna Šedivá, CSc., Ústav imunologie, UK 2. LF, Praha
MUDr. Jitka Škovránková, Ambulance pro očkování, Poliklinika FN Motol, Praha
MUDr. Zdeněk Šumník, PhD., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
prof. RNDr. Helena Tomášová, CSc., Ústav lékařské chemie a biochemie,
UK 2. LF, Praha
Mgr. Pavla Valentová, Klub nemocných a Centrum cystické fibrózy, Praha
MUDr. Hubert Vaníček, PhD., Dětská klinika UK LF a FN, Hradec Králové
doc. MUDr. Věra Vávrová, DrSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
prof. MUDr. Alois Zapletal, DrSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha
RNDr. Daniela Zemková, CSc., Pediatrická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha

Poděkování

Děkujeme MUDr. Pavlu Rejtarovi za poskytnutí rentgenových nálezů z materiálu Radiologické kliniky FN v Hradci Králové.
Za poskytnutou dokumentaci děkujeme MUDr. Janu Markovi a MUDr. Jiřímu Gílikovi z Kardiocentra FN Motol.

Předmluva

Cystická fibróza (CF) je známa jako klinická jednotka 65 let. U málokterého onemocnění došlo v relativně krátké době k tak velkému rozvoji poznání a k změnám v nazírání na podstatu jejích projevů jako právě u cystické fibrózy. Výzkumné úsilí zejména v posledních dvou dekadách přineslo obdivuhodné výsledky. Začínáme rozumět podstatě nemoci i tomu, jak se základní defekt promítá do klinických projevů a co konečný výsledek ovlivňuje. Na podkladě těchto znalostí se objevují nové léčebné postupy, které sice ještě neznamenají kauzální léčbu, ale již dnes mohou příznivě ovlivnit průběh nemoci.

V uplynulých 65 letech se výrazně změnila prognóza nemoci. Zatímco ještě po skončení 2. světové války umírala většina dětí v kojeneckém věku, přežívá dnes 50 % nemocných do 4. dekadý života a naděje na další zlepšení stále rostou. Smyslem péče však není jen prodlužování života, ale především zlepšení jeho kvality. I to se nesporně daří, i když ještě zůstává mnoho nevyřešených problémů.

Cystická fibróza je nemoc závažná a její dopad na nemocného a jeho okolí je značný. Diagnóza CF přináší problémy jak zdravotní, tak psychologické, sociální i ekonomické. Podle úrovně péče o CF se posuzuje v evropských zemích obecná úroveň zdravotní péče. Malá informovanost o nemoci v naší populaci v porovnání se zeměmi na západ od našich hranic znesnadňuje život nemocným a jejich rodinám. Setkávají se s nepochopením ve školách, v zaměstnání i na úradech. Zdravé děti u nás nejsou dostatečně vedeny k toleranci a pochopení různých handicapů u svých vrstevníků a dovedou jim život velmi nepříjemnit. Pokládáme proto rozšiřování znalostí o CF a o problémech nemocných v široké veřejnosti za nesmírně důležitou součást péče o nemocné.

Obdobné znalosti o CF rostou téměř každým dnem. Počet publikací zabývajících se jak základním výzkumem, tak klinickou problematikou každoročně stoupá, v současné době přesahuje 2000 prací za rok. Jen v anglosaské literatuře vyšlo v posledním desetiletí 10 rozsáhlých monografií o CF. Každoročně se zabývají výhradně touto nemocí Evropské a Severoamerické konference, ale i řada dalších mezinárodních a nespočet národních sympozií, konferencí a sjezdů.

Situace u nás byla do konce 80. let nepříznivá, protože jsme neměli přístup k řadě moderních léků, ačkoli jsme o nich z literatury věděli. To se projevovalo na zdravotním stavu našich nemocných. O to větší pokrok pozorujeme po roce 1990. Se znalostí problematiky v širší lékařské veřejnosti nemůžeme být zcela spokojeni. Stále se setkáváme s pozdní diagnózou i typických forem nemoci a při méně typickém průběhu se na CF již vůbec nemyslí. Někde stále přežívají názory o naprosto infaustním průběhu nemoci již v prvních letech života. Ve světě se věří, že záhy bude již polovina nemocných v dospělém věku. U nás je dnes 1/3 nemocných starších než 18 let a přesto je dospělý nemocný s CF pokládán za výjimku. U těch nemocných, kteří unikli diagnóze v průběhu dětství, se v diferenciální diagnostice v dospělém věku na CF vůbec nemyslí.

Proto jsme se rozhodli shrnout své dlouholeté zkušenosti s CF do knížky, v které se pokoušíme o přehled současného stavu vědomostí o podstatě nemoci a o pochodech, které se v organismu nemocných odehrávají, i o příznacích, které by měly na nemoc upozornit a vést k včasné diagnóze. Domníváme se, že bez znalosti určitých teoretických podkladů není možné pochopit nové moderní léčebné postupy. Proto věnujeme určitý prostor i této „šedé“ teorii. Jsme si vědomi toho, že řada otázek je dosud předmětem úvah a sporů a že leckteré publikované výsledky si odporují. Věříme však, že většinu otázek se podaří v nepříliš vzdálené době vyřešit a že nová poznání podstatně zlepší současné léčebné postupy a tím i vyhlídky nemocných. Než tomu tak bude, je však třeba dbát o včasnou diagnózu a intenzivní léčbu dosud známými metodami.

V Praze v dubnu 2005

Věra Vávrová

1 Úvod

1.1 Historie cystické fibrózy

1.1.1 Historie cystické fibrózy ve světě

Historická pátrání ukazují, že charakteristické příznaky cystické fibrózy (CF) byly popisovány již ve středověku. Dr. Busch z Rostocku [4] věnoval mnoho let hledání pověr a lidových popěvek, které se týkaly začarovaných dětí a slané chuti jejich potu. První patologicko-anatomickou zprávu popisující těžké změny na pankreatu u 11leté „začarované“ kachektické dívky podal v roce 1595 Pieter Pauw, profesor botaniky a anatomie v Leidenu [citováno podle 37]. V literatuře bývá citován i prof. Rokitan-ski. Na vztah mekoniového ileu a změn na pankreatu upozornil v roce 1905 K. I. Landsteiner. Ve 20. a 30. letech se v literatuře objevovaly zprávy o dětech se steato-reou a bronchopneumoniemi, šlo-li o CF lze však jen předpokládat.

Před 65 lety – v roce 1938 – popsala americká patoložka Dorothy Andersenová [1] patologicko-anatomické nálezy u 49 dětí, z nichž 20 zemřelo na onemocnění, pro které užíla označení cystická fibróza pankreatu. Již dva roky před tím sice Q. Fanconi publikoval sdělení o klinických a anatomických nálezech u tří dětí, o kterých se sou-dilo, že měly celiakii, a u kterých rozpoznal současnou poruchu pankreatu a bronchi-ektázie [14], podrobné studii D. Andersenové však patří priorita přesného definování příznaků a popisu poměrně velkého souboru nemocných. V roce 1938 se objevily dvě další malé zprávy o CF, avšak po mnoho dalších let se na onemocnění myslelo jen zřídka a ještě v roce 1954 se o ní mluvilo jako o „nové nemoci“.

V roce 1938 byla CF ve světě poprvé rozpoznána u žijícího dítěte na základě kli-nických příznaků respiračního onemocnění a vyšetření duodenální šťávy, svědčícího pro pankreatickou insuficienci [9]. Zatímco většina dětí v té době umírala na CF v prvním roce života, tento první pacient, kterého P. di Sant’Agnese označuje jako JD, žil i při nedostatku účinné léčby 10–11 let.

Zprávy o nemocných s plicním onemocněním, průjmy a abnormální funkcí pan-kreatu se ve větší míře v literatuře začaly objevovat po ukončení 2. světové války. Ve snaze zdůraznit charakter hlenu a upozornit na skutečnost, že pankreas není tím nej-důležitějším orgánem, zavedl S. Farber [15] označení „mukoviscidosis“, které ještě dnes užívají francouzští a někdy němečtí autoři.

V prvním období se znalost o existenci CF šířila jen velmi zvolna. Ve Spojených státech se nemocní koncentrovali většinou do Babies Hospital v New Yorku, kde pro práci na problematice CF získala D. Andersenová Paula di Sant’Agnese, a v Bostonu, kde se CF zabýval prof. Harry Shwachman [43]. V té době stoupl počet diagnostiko-vaných nemocných na 50–60 ročně. Léčení CF spočívalo v podávání málo účinné pankreatické substituce a postupně s rozvojem antibiotik i v léčení respirační infekce. Di Sant’Agnese zjistil, že nemocní s CF mohou mít i normální exokrinní sekreci pan-kreatu [11].

Důležitým mezníkem v historii CF je objev potní anomálie. V době, kdy neexistovala klimatizace, se stávalo, že v období horka se některé děti dostávaly do stavu těžké dehydratace a oběhového šoku. V roce 1948 bylo o pěti z deseti dětí, přijatých do Babies Hospital v šoku z horka, známo, že mají CF, a u dalšího byla CF diagnostikována později. Podobně tomu bylo u 6 nemocných s CF hospitalizovaných v létě 1952. Ukázalo se, že nemocní s CF jsou velmi citliví na horké podnebí. Paul di Sant' Agnese se spolupracovníky [10] začali proto studovat pot nemocných CF a zjistili, že se tyto děti sice nepotí víc než zdravé, že však jejich pot obsahuje mnohem víc solí. Smrti ze šoku lze zabránit rychlou i.v. rehydratací a úpravou složení elektrolytů i objemu extracelulární tekutiny. Objev vysoké koncentrace solí, především chloridů v potu měl velký význam pro diagnostiku. Na jeho podkladě se začala CF diagnostikovat i u nemocných s normální funkcí pankreatu.

Pro praktické uplatnění potní anomálie měla základní význam práce Gibsona a Cooka [16], kteří vypracovali jednoduchou metodu stimulace potních žláz pilokarpinovou iontoforézou. V potu sebraném po této stimulaci bylo možno standardním způsobem vyšetřit koncentraci chloridů. Tak vznikl potní test, který je již více než 40 let pokládán za zlatý standard v diagnostice CF.

S přibývajícím počtem nemocných, zlepšujícími se znalostmi o CF a s lepší dostupností nových léků se rozvíjela i racionální terapie. V roce 1957 se začal v Rainbow Babies and Children Hospital v Clevelandu uplatňovat intenzivní léčebný postup, který je základem klasické léčby CF dodnes [12, 36]. Jeho pozitivním důsledkem bylo prodloužení života nemocných na 5 let [5]. V následujících letech přibyla do léčebného arzenálu nová antibiotika, především semisyntetické peniciliny. Princip léčby, který zavedl L. W. Matthews, se však nezměnil [44]. Nemocní žili do 10 let. K dalšímu zlepšování léčebných postupů došlo s účinnějšími formami pankreatické substituce, s tzv. heparinovým uzávěrem pro i.v. antibiotickou léčbu, s novými metodami léčebné rehabilitace a s inhalacemi rhDNázy. Postupné zavádění nových metod [28] zlepšovalo i prognózu nemoci, a tak se zvolna zvyšoval průměrný věk dožití z 15 let v roce 1972 až na současných 33,4 let v USA [17] (kap. 24).

Ve výzkumu CF znamenal zásadní krok v hledání základního defektu objev impermeability buněčných membrán pro chloridy. Tento objev byl vyvrcholením dlouholetého studia biochemických změn, kterému zasvětil svůj život prof. Paul M. Quinton, sám nemocný CF [38, 39]. V 80. letech objevil M. R. Knowles transepiteliální rozdíl potenciálů [26], který se v současné době užívá jak diagnosticky, tak výzkumně.

Quintonův objev nastartoval intenzivní výzkum podstaty CF a závody v hledání genu CF. Gen CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) byl v roce 1987 lokalizován na dlouhé raménko chromozomu 7 (lokus 7q31.3) a v srpnu 1989 byl identifikován pomocí reverzního klonování [24, 40, 41]. Tento významný objev kanadsko-americké skupiny vědců byl počátkem rozvoje nových poznatků o CF (kap. 2.1).

Do dnešního dne objevili vědci více než 1300 mutací genu *CFTR*. Jsou dostupné informace o jejich závažnosti, o vztahu genotypu a fenotypu a intenzivně se pracuje na metodách genové terapie. Všechny tyto otázky budeme diskutovat v dalších kapitolách.

1.1.2 Historie cystické fibrózy u nás

První nemocný s CF byl na II. dětské klinice v Praze diagnostikován v květnu 1946. V české literatuře se objevily první kazuistiky CF záhy po 2. světové válce a již v roce 1948 popsali Švejcár, Benešová a Houštěk [45] první malý soubor nemocných s CF.

S určitým zpožděním se k nám dostávaly informace o nových názorech na patogenizi nemoci i na její rozpoznávání a léčení. Do roku 1960 bylo na II. dětské klinice v Praze hospitalizováno 30 dětí, u kterých byla na základě klinického podezření nebo sekčního nálezu prokázána CF. Všechny tyto děti však záhy umíraly, takže 1. 1. 1960 žil pouze jeden nemocný. Onemocnění se v té době diagnostikovalo výhradně u kojenců na základě klinického podezření potvrzeného laboratorním průkazem pankreatické insuficience. Ten spočíval ve vyšetření duodenální šťávy, v mikroskopickém vyšetření stolice a v nepřímém průkazu nedostatku pankreatických enzymů. Nedostatek lipázy se prokazoval lipidolovým testem, nedostatek proteolytických enzymů nedostatečným natrávením želatinové vrstvy fotografického filmu postupně ředěnou stolicí.

V roce 1960 jsme začali s vyšetřováním chloridů v potu po stimulaci pilokarpinovou iontoforézou [46]. Od té doby každoročně přibýval počet nově diagnostikovaných nemocných i mezi staršími dětmi [47, 48]. Klinika se začala CF zabývat i výzkumně, zaváděly se nové léčebné metody, prodlužoval se život našich nemocných a do určité míry se zlepšovala i jeho kvalita. Nicméně srovnání stavu výživy a funkce plic našich nemocných se stavem nemocných ve vyspělých zemích pro nás bylo ještě na počátku 90. let velmi nepříznivé.

Po roce 1989 se naše situace výrazně zlepšila. Začala se tvořit specializovaná centra pro léčbu CF (kap. 25). Zlepšila se dostupnost léků, především účinné pankreatické substituce, přípravků podpůrné enterální výživy, nových účinných antibiotik, od roku 1995 i rekombinantní lidské DNázy. Od roku 1998 se provádějí i transplantace plic. Kontakt se zahraničními pracovišti nám pomohl v zavedení nových metod fyzioterapie a různých respiračních pomůcek.

Naše zkušenosti se opírají o sledování 602 nemocných, kteří byli od roku 1946 na klinice léčeni. Výzkumně se CF tým v Motole zabýval jak klinickým výzkumem a sledováním možných léčebných metod, tak základním především genetickým výzkumem i zaváděním nových diagnostických postupů (PCR diagnostika *B. cepacia* komplexu aj.).

V roce 1990 začalo fungovat laické sdružení rodičů a přátel nemocných CF a v roce 1992 byl ustaven Klub nemocných CF (kap. 25).

1.2 Výskyt cystické fibrózy

CF je nejčastější závažné autozomálně recesivní onemocnění u evropských populací. Údaje o jejím výskytu se však značně liší. Obecně se udává výskyt jednoho dítěte na 2500–4500 novorozenců.

Epidemiologickými studiemi klinicky a sekčně diagnostikovaných onemocnění ve Středočeském kraji [20–23] a molekulárně genetickými metodami vyšetření naší

CF populace [29, 32] byla u nás stanovena incidence 1 : 2736 novorozenců. Z takto relativně vysoké incidence vyplývá, že každý 26. jedinec je zdravým nosičem tohoto závažného onemocnění a každé 676. manželství může být partnerstvím dvou nosičů, kteří mají 25% riziko, že budou mít nemocné dítě. Dále tento výskyt znamená, že při současné porodnosti se v České republice narodí každý rok přibližně 33 dětí s CF. Diagnostikují se však maximálně 2/3 [47] a je velmi pravděpodobné, že mnoho nemocných žije pod jinými diagnózami, například jako chronický zánět průdušek, sinobronchiální syndrom, nosní polypóza, ale i celiakie, opakované záněty slinivky břišní a v neposlední řadě mužská neplodnost. V současné době víme v ČR asi o 500 diagnostikovaných nemocných s CF.

V neevropských populacích je incidence CF výrazně nižší [27]. Zatímco u bílé populace v USA se udává incidence mezi 1 : 1900 až 1 : 3700, je výskyt u hispánské, asijské a africko-americké populace nižší (1 : 9000, 1 : 32000 a 1 : 15000, respektive) [17]. Nepředpokládá se, že by se na těchto populačních rozdílech v rámci USA podílela horší diagnostika, přesnější údaje jsou však sporé.

1.3 Dědičnost cystické fibrózy

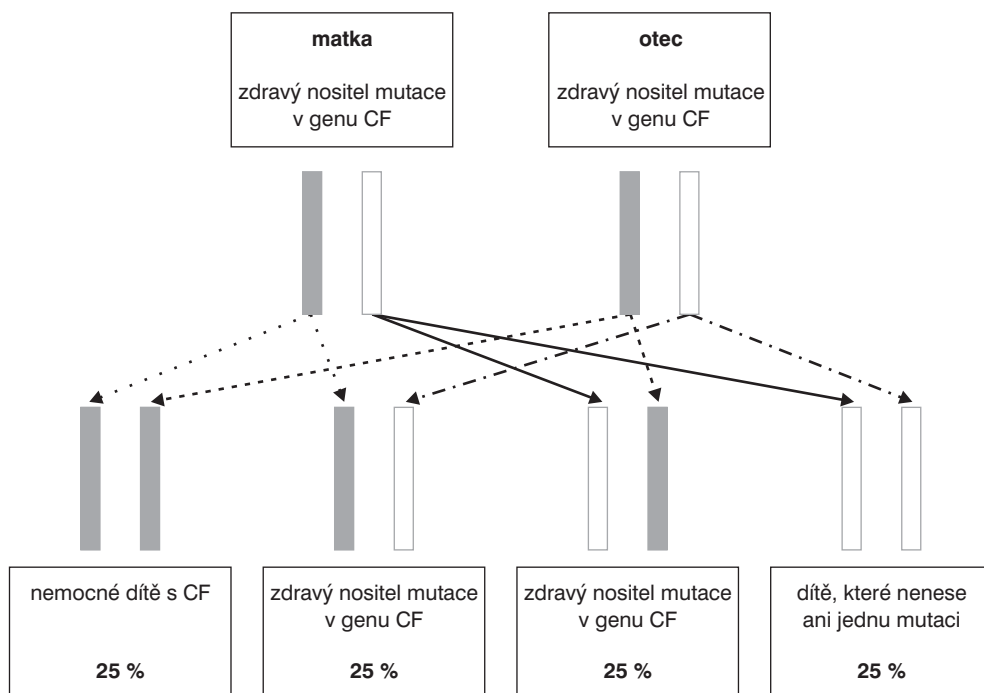
Cílem této krátké kapitoly není obecný přehled molekulární genetiky. V tomto ohledu je čtenář odkázán na vynikající monografické učebnice, jako je například Thompson and Thompson: Klinická genetika (6. vydání 2004, český překlad; Triton Praha). V následující odstavci uvedeme pouze základní principy mutací/variant a autozomálně recesivní dědičnosti z úhlu pohledu CF. Z obecného hlediska je dědičná informace obsažena v kyselině deoxyribonukleové (DNA). O DNA v případě CF viz blíže v přehledných kapitolách [7, 48]. DNA je tvořena ze 4 základních stavebních článků, tzv. nukleotidových bází (adeninu, cytosinu, guaninu, tymidinu), které jsou propojeny a tvoří tak dlouhé vlákno spojené ze dvou protichůdných řetězců. Změny ve složení nukleotidových bází jsou buďto zodpovědné za některých okolností za rozvoj onemocnění [42], další fungují při opravě poškozené DNA nebo působí při evoluci živočišných a rostlinných druhů [35].

Z klinického hlediska je důležité uvést základní pojmy, tj. mutace, varianty/poly-morfizmy v DNA. Změny v pořadí či přítomnosti/nepřítomnosti nukleotidových bází DNA, které porušují funkci genu, se nazývají mutace. Tento termín je spíše arbitrární povahy, protože se vždy jedná o srovnání sekvence DNA nalezené u daného pacienta s referenční sekvencí v databázi pomocí bioinformatických metod [35]. Zde pak změna, která je v jedné populaci patogenní, může mít ve druhé populaci neutrální povahu apod. Důležité je rovněž vysledovat, zda se stejná změna vyskytuje u téhož fenotypu (tj. například CF), zda je předávána nemocnému od obou rodičů (u autozomálně recesivních onemocnění) a nenachází se u zdravých sourozenců, kteří mají pouze jednu nebo žádnou kopii (u autozomálně recesivních onemocnění) [24]. Jinak se hodnotí segregace mutací u autozomálně dominantních onemocnění (například achondroplazie) nebo gonozomálně recesivních onemocnění (např. hemofilie A/B).

Většina mutací však nezpůsobuje onemocnění, protože jsou lokalizovány buďto v nekódujících oblastech genu (tj. intronech), anebo dokonce i v kódujících exonech

různých genů a nazývají se tak varianty. Tyto varianty mohou být z klinického úhlu pohledu benigní (tj. I506V, která se nachází pouze 2 aminokyseliny před hlavní mutací genu *CFTR* – F508del), nebo pouze potenciálně patogenní, jako například I148T, M470V a IVS-8 5/7/9 T nebo IVS-8 10/1/12 TG [25, 19] (kap. 2.1). Jejich klinický dopad není vždy zřejmý, ale mohou za určitých okolností vytvořit polyvariantní haplotyp, kde efekt jednotlivých variant lokalizovaných v pozici *cis* (tj. na stejném homologním chromozomu) může být aditivní až multiplikativní a vést tak k rozvoji onemocnění [6, 49] (také kap. 2.1). Z uvedeného vyplývá, že rozdělení alterací sekvence DNA na varianty a patogenní mutace je spíše arbitrární povahy a mezi oběma kategoriemi existuje kontinuum z hlediska jejich patogenetického potenciálu [13]. Pro CF byla vypracována kritéria pro klasifikaci mutací z hlediska jejich patogenetického dopadu [42] (také kap. 2.1). Mutační nomenklatura je rovněž dána mezinárodně schválenými doporučeními [2, 8, 18] a populační distribuce mutací je podrobně studována u nás [30, 31] a ve světových populacích [3].

Pokud se varianty vyskytují v obecné populaci ve více než v jednom procentu, nazývají se také (neutrální) polymorfizmy, což je spíše obecný termín pro neutrální alelu/variantu, která je „polymorfni“ a vyskytuje se v populaci v mnoha různých formách. Mikrosatelitové nebo také STR (short tandem repeats = krátké tandemové repetice) polymorfizmy se s úspěchem používají při genovém mapování nebo při nepřímé molekulárně genetické diagnostice [24].



Obr. 1.1 Schematické znázornění dědičnosti cystické fibrózy