

## Цистична фиброза:

### Клиничка презентација, дијагноза и третман

Д-р Марија Димитровска-Иванова

Д-р Марија Караколевска-Илова

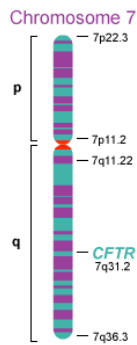
Д-р Љупка Димитровска

### Вовед

Цистичната фиброза (ЦФ) или муковисцидоза е најчеста наследна болест на белата раса. Претставува мултисистемска и хетерогена болест која зафаќа бројни епителни органи, а особено егзокрините жлезди. Клинички се најважни појавите во слузницата на бронхот и белите дробови, панкреасот, жолчните канали, цревата, плунковите, потните жлезди и семеводите. Но најголем дел од пациентите имаат хронична болест на белите дробови, панкреасна инсуфициенција и зголемена концентрација на хлориди во потта што го сочинува познатиот тријас за цистична фиброза. Прогнозата на најголемиот дел од пациентите заболени од цистична фиброза ја одредува хроничната белодробна болест која и денска е сеуште главна причина за смрт кај овие пациенти.

### Генетика на цистична фиброза

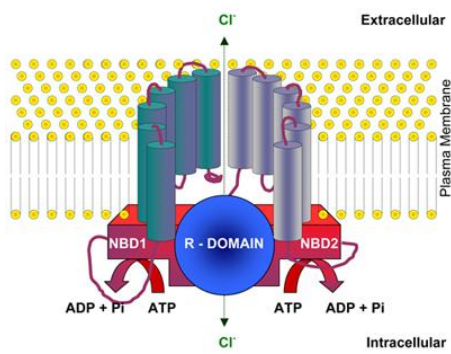
Цистичната фиброза е автосомно-рецесивно заболување. Генот кој е одговорен за ова заболување е лоциран на **7q31.2**. По својот генетски продукт (**cystic fibrosis trans-membrane regulator**) се означува како **CFTR-ген**. CFTR протеинот во здравите клетки функционира како хлорен канал важен во регулацијата на движењето на сол и вода низ клеточната мембрана (транспорт на Cl, Na, HCO<sub>3</sub>). Денес се познати повеќе од 700 мутации на CFTR – генот, но повеќе од 70 % од населението во северна и западна Европа ја носат мутацијата  $\Delta F508$  која предизвикува недостаток на аминокиселината фенилаланин на 508 позиција од пептидниот ланец. Доста се чести и сложените хетерозиготи кај кои на едниот од хомологните хромозоми е присутна мутација  $\Delta F508$  а на другиот е присутна некоја друга на пр. R117H.



слика бр.1-локација на CFTR-ген

### Патогенеза на цистичната фиброза

Недостаточната регулација на клеточните транспортни процеси доведува до создавање на густо/вискозни секрети во засегнатите органи. Широката распространетост на CFTR во телото(бели дробови, панкреас, потни жлезди, црн дроб-жолчни патишта, репродуктивни канали )објаснува зошто ЦФ е мултисистемска болест. Патофизиолошките случувања на клеточно ниво најдобро се проучени на епителот на слuzницата од носот и бронхиите. Во основа станува збор за неможност за задржување на доволни количини на хлоридните јони во луменот на бронхот и зголемена ресорпција на вода и натриум од луменот во клетките. Како резултат на тоа доаѓа до дехидрација на секретот- т.е густ жилав секрет кој тешко се одстранува со мукоцилијарниот механизам. Густиот секрет се задржува и го обструира луменот на бронхиолите и е одлична подлога за развој на патогени микриорганизми. Поради тоа твдокорен бронхит со бронхоопструкција се најрани знаци на пореметување на белодробната функција кај детето со цистична фиброза. Аналогни се и случувањата во изводните канали на панкреасот, жолчните патишта и во семеvodите каде густиот секрет предизвикува обструкција , проксимално цистично проширување на изводните канали реактивно воспаление и фиброза на тие органи. Функцијата на изводните канали на потните жлезди е ресорпција на сол и вода од примарната пот. Оштетувањето на оваа функција доведува до зголемена концентрација на сол во потта (за разлика од намалената концентрација на сол во репираторниот секрет.)



слика бр.2-градба на CFTR протеин

## Клиничка презентација на цистична фиброза

Клиничката презентација на цистичната фиброза зависи од возраста:

Кај **новородено** може да се манифестира како Меконијален илеус, Ненонатална холестатска жолтица, Ненапредување, Хронична дијареа, Бронхиолит, Респираторен дистрес

Кај **доенче** може да се манифестира како Ненапредување, Потхранетост, Стеатореа, Хронична дијареа, Абдоминална дистензија, Едемна малнутриција, Хипопротеинемија, Анемија, Витамин-дефицитарни состојби, Хипонатриемиска дехидрација, Метаболна алкалоза, Хронична кашлица, Бронхит, Бронхиолит, Пневмонија.

Во **детството** може да се манифестира како Рекурентни/хронични белодробни инфекции, Хроничен синуситис, Рекурентни назални полипи, Малнутриција, Дефицит на липосолубилни витамини, Дистален интестинален опструктивен синдром – DIOS, Ректален пролапс, Панкреатитис, Портална хипертензија.

Во **адолесценцијата и адултниот период** може да се манифестира како Рекурентни/хронични белодробни инфекции со последични деформитети на градниот кош, Пулмонално срце, Дистален интестинален опструктивен синдром – DIOS, Шеќерна болест, Задочнет пубертет, Стерилитет кај мажите, Остеопороза



Слика бр.3



Слика бр. 4



Слика бр.5

Ртг и КТ на бели дробови кај пациенти со пулмонална манифестација на ЦФ

## Дијагноза на цистичната фиброза

1. **Тест со потење (хлориди во пот)**- Нормална концентрација на хлориди во потта е до 40 ммол/л, од 40-60 ммол/л е гранична, над 60 (80-90)ммол/л , во присуство на карактеристични клинички манифестации ја потврдува дијагнозата на ЦФ.
2. **Генетска дијагноза** – Карактеризација на молекуларниот дефект на ниво на CFTR – генот. Генетската дијагноза е поткрепа на клиничката дијагноза и може да помогне при дубиозните случаи.

Во поразвиените земји се спроведува и скрининг со мерење на активноста на трипсиноген во крвта која кај заболен од ЦФ со оштетување на панкреасот е зголемена.

## Третман на пациентите со цистична фиброза

### 1. Третман на белодробната болест

Целта на третманот на белодробната болест е:

#### А. Одржување на воздушните патишта чисти од вишокот на секрет

- Постурална дренажа
- ACBT (Active Cycle of Breathing Techniques) – контрола на дишењето експанzioni вежби на градниот кош, форсиран експириум
- PEP маска / систем
- Аутогена дренажа
- Flutter, Cornet
- Vest(high frequency chest wall oscillation)
- Физичка активност и вежби

#### Б. Ефикасен третман на интеркурентните инфекции

Најчесто изолирани бактерии од воздушните патишта кај пациентите со ЦФ се

Staphilococcus aureus

Pseudomonas aeruginosa

Haemophilus influenza

Burkholderia cepacia

Stentrophomonas maltophilia

Атипични микобактерии

Фунги

- Ран агресивен антибиотски третман и ерадикациона терапија
- Неопходно е редовно бактериолошко испитување на спутум или трахеален аспират.
- Во колку се изолира ЦФ патоген се оди со 2 неделна антибиотска терапија по антибиограм
- При егзацербација на белодробната болест се оди со 2 неделна антибиотска терапија и.в со два антибиотика

V. Спречување/одложување на настанување на хронични белодробни инфекции (хр. *Pseudomonas aeruginosa* инфекција)

- При иницијална колонизација со *Pseudomonas aeruginosa* се оди со Colistin inh. и Ciprofloxacin per os (6 недели – 3 месеци)

Поради хроничниот тек на белодробната болест бактериските патогени како што се *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* го менуваат својот фенотип. Настанувањето на хроничната псудомонас инфекција коинцидира со фенотипски промени на бактериите од немуктоидна во муктоидна форма со продукција на алгинат кој овозможува да воспостави биофилм-начин на раст кој ја заштитува бактеријата од имуните реакции на домаќинот и ја ограничува пенетрацијата на антибиотиците. Ваквата инфекција не може да се ерадицира и покрај агресивниот антибиотски третман, кој само времено ја запира прогресијата на белодробната болест Ова укажува дека е многу важно навремено да се третира иницијалната колонизација со *Pseudomonas aeruginosa*.

- Сите пациенти хронично инфицирани со *Pseudomonas aeruginosa* треба да се стават на регуларна инхалациона антипсудомонас терапија – Colistin

## **2. Третман на панкреасна инсуфициенција (85-90 % од пациентите со ЦФ се панкреасно инсуфициентни)**

- Дозирањето со панкреасните ензими е индивидуално – постепено зголемување на дозата до постигнување на оптимален изглед и број на столица, напредок во тежина и растење.
- Безбедна доза е <math>10\,000\text{ U lipase /kg/24 h}</math>
- Висококонцентрирани препарат на lipase(25 000 U) се избегнуваат во детството поради зголемен ризик од стриктури на колон.

### 3. Скрининг на хепаталната болест >3 година со

- Физикален преглед
  - Хепатални функционални тестови
  - Ехографски преглед
  - Хепатобилијарна скинтиграфија
- Третманот на хепаталната болест е со урсодеоксихолна киселина која овозможува подобрување на билијарниот проток, замена на токсичните хидрофобни жолчни киселини, цитопротективно дејство, стимулација на бикарбонатна секреција

### 4. Нутритивен третман

Малнутрицијата и заостанување во растот се честа компликација на ЦФ. Причини за развој на малнутрицијата се

- Зголемени губитоци
- Зголемени енергетски и нутритивни потреби
- Неадекватен енергетски внес

Целта на нутритивниот третман е

- Воведување на висококалорична диета по поставување на дијагнозата
- Суплементација со панкреасни ензими
- Воспоставување на добри навики за јадење
- Следење на растот и обрнување на внимание на заостанување во напредокот во тежина
- Рана интервенција со додаток на орални нутритивни суплементи кои обезбедуваат голема количина на калории
- Ако дојде до заостанување во растот и малнутриција треба да се земе во предвид и дополнително ноќно хранење со инвазивни техники( хранење со назогастрична сонда или гастростома)

Факт е дека цистичната фиброза е едно од автосомно-рецесивните заболувања со највисока стапка на смртност кај белата популација. Меѓутоа впрочем како и кај другите

заболувања благодарение на напредокот на медицината и генетиката денес се постигнуваат извонредни резултати во сите сегменти кои го карактеризираат ова заболување. Тоа пред се се должи на успехите постигнати со клонирање на CFTR генот, поставувањето на диференцијалната дијагноза, како и на полето на менаџментот на болеста.

Благодарејќи на навреметра дијагноза и раното започнување на соодветен третман кај пациентите со цистична фиброза се овозможува продолжување на животниот век и обезбедување на поквалитетен живот.

#### Референци:

1. D. Mardesic - Cisticna fibroza. Pedijatrija - Skolska kniga Zagreb 6- to dopunjeno I izmijenjeno izdanje, april 2003
2. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr Suppl 1999; 28: 1-13.
3. Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, et al. Liver disease and common bile-duct stenosis in cystic fibrosis. N Engl J Med 1988; 318: 340-346.
4. Nausia-Avranitakis S, Fountoulaki M, Economou H, Xefteri M, Galli-Tsinopoulou A. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis related liver disease. J Clin Gastroenterol 2001; 32: 324-328.
5. Kartner N, Augustinas O, Jensen TJ. Mislokalization of  $\Delta F508$  CFTR in cystic fibrosis sweat gland. Nature Genet 1992; 1:321-7
6. Kessler WR, Anderson DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. Pediatrics 1951; 8:648-56
7. S S Pedersen, N Høiby, F Espersen, and C Koch. Role of alginate in infection with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Thorax. 1992 January; 47(1): 6–13.
8. Eber E, Thalhammer GH, Zach MS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Eur Respir J 2006;27:438e9.
9. Scott D. Sagel, Marci K. Sontag, Meg M. Anthony, Peggy Emmett, Konstantinos A. Papas Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, January 2011 (Vol. 10 | No. 1 | Pages 31-36)