



MUKOWISCYDOZA I PIERWOTNA DYSKINEZA RZĘSEK

KATARZYNA GRZELA

MUKOWISCYDOZA – DANE OGÓLNE

- Najczęstsza uwarunkowana genetycznie (AR) choroba rasy kaukaskiej spowodowana patogennymi wariantami (mutacjami) genu *CFTR* 1:2000-1:5000
- *CFTR* to białko pełniące rolę kanału regulującego transport jonów chlorkowych, wodorowęglanowych oraz sodowych przez błony komórkowe
- Uszkodzenie białka *CFTR* prowadzi do objawów z wielu narządów
- Jest to choroba skracająca życie, a choroba oskrzelowo-płuca jest główną przyczyną śmiertelności
- *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

BADANIA PRZESIEWOWE

- Od 1 lipca 2009 roku obowiązuje ogólnopolski przesiew w kierunku mukowiscydozy koordynowany przez IMiDz
- Obecnie najwięcej rozpoznań jest ustalanych w przesiewie noworodkowym
- Metody badań przesiewowych:
 - oznaczenie IRT (immunogeny trypsynogen lub trypsyna)
 - IRT/DNA (F508del)
 - IRT/DN (CFTR)

MUKOWISCYDOZA - DIAGNOSTYKA

- Co najmniej jeden typowy obraz kliniczny dla mukowiscydozy **lub**
- Obciążony wywiad rodzinny (chory krewny) **lub**
- Dodatni wynik badania przesiewowego (CF NBS)

Łącznie z potwierdzeniem dysfunkcji białka CFTR

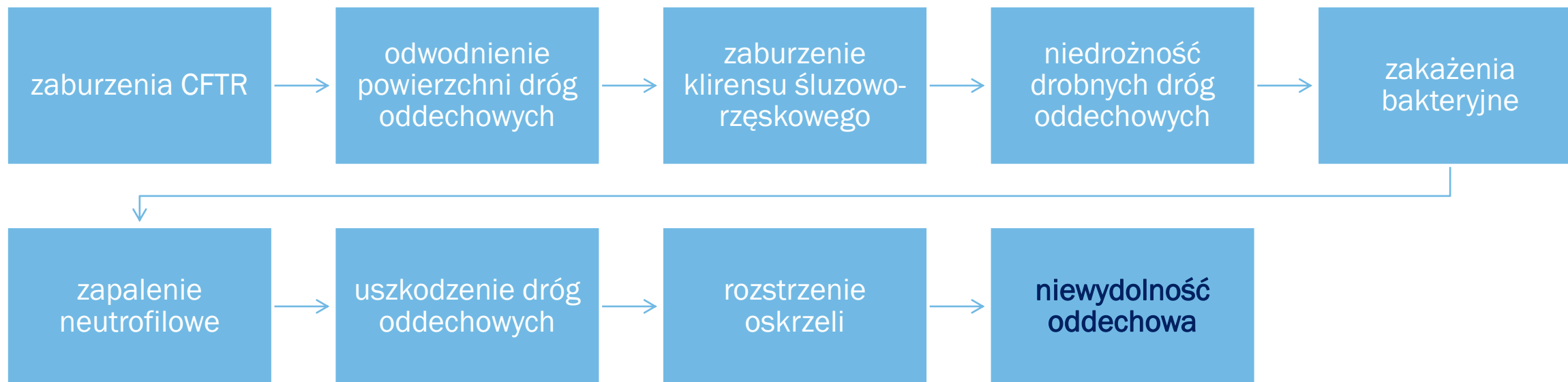
- Nieprawidłowe stężenie Cl⁻ w pocie >60 mmol/l **lub**
- Patogenne warianty *CFTR* na obu allelach **lub**
- Dodatni wynik testów NPD lub ICM

- CF NBS – *CF newborn bloodspot screening*
- NPD – *nasal potential difference*
- ICM – *intestinal current measurements*

PATOFIZJOLOGIA MUKOWISCYDOZY

- Brak/zmniejszenie działania kanału CFTR – zaburzony transport chloru przez błonę nabłonka
- Niepohamowane działanie kanału sodowego (ENaC, *epithelial sodium channel*) – kumulacja Na⁺ wewnątrzkomórkowo
- Zaburzenie sekrecji wodorowęglanów
- Odwodnienie (wzrost gęstości) i spadek pH wydzieliny dróg oddechowych, zaburzenie formowania mucyn
- Gromadzenie się i przywieranie śluzu do dróg oddechowych
- Wytworzenie się reakcji zapalnej, uszkodzenie tkanki płucnej
- Utrudniona wymiana gazowa, obniżenie zawartości tlenu w wydzielinie, kolonizacja bakteriami (*Pseudomonas aeruginosa*).

ZMIANY W UKŁADZIE ODDECHOWYM



ZMIANY W UKŁADZIE POKARMOWYM

- TRZUSTKA – zmienione właściwości soku trzustkowego, zacopowanie przewodów trzustkowych, zmniejszenie aktywności enzymów, powstawanie zmian włóknistych i torbielowatych, 85-90% pacjentów rozwija niewydolność zewnątrzwydzielniczą, część również nietolerancję glukozy/cukrzycę
- WĄTROBA – zwiększenie lepkości żółci, zacopowanie dróg żółciowych, spowolnienie przepływu żółci, wzrost stężenia kwasów żółciowych, powstawanie kamieni żółciowych, cholestaza, marskość wątroby
- JELITA – zagęszczenie treści jelit, obniżenie pH, rozwój stanu zapalnego, zaburzenie flory jelitowej. Zaburzenia perystaltyki wpływają na powstawanie niedrożności smólkowej w okresie prenatalnym, zespół czopa smólkowego.



ZMIANY W UKŁADZIE ROZRODCZYM

- Zaburzenia płodności u kobiet i mężczyzn
- U mężczyzn przyczyną niepłodności w 97% jest brak lub niedrożność nasieniowodów
- Zaburzenie spermatogenezy – wytwarzanie nieprawidłowych lub niedojrzałych plemników
- U kobiet zagęszczony śluz upośledza ruchomość i kapacytację plemników oraz zagnieżdżenie zarodka

ZASADY OPIEKI NAD PACJENTEM Z MUKOWISCYDOZĄ

- Zespół wielodyscyplinarny:
 - pediatra – pulmonolog,
 - pielęgniarka ze specjalnością kliniczną,
 - dietetyk,
 - psycholog kliniczny,
 - fizjoterapeuta,
 - farmakolog kliniczny,
 - pracownik socjalny,
 - obsługa administracyjna.

PODSTAWY LECZENIA MUKOWISCYDOZY

profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej

leczenie żywieniowe i terapia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki

leczenie zmian w zatokach przynosowych

leczenie chorób towarzyszących/powikłań

leczenie przyczynowe zależne od genotypu

OBJAWOWE LECZENIE MUKOWISCYDOZY

- Antybiotyki są stosowane w mukowiscydozie w czterech różnych kategoriach:
 - Profilaktyka
 - Eradykacja wczesnego zakażenia
 - Hamowanie przewlekłego zakażenia
 - Leczenie zaostrzeń

OBJAWOWE LECZENIE MUKOWISCYDOZY

- Żywieniowe:
 - Karmienie piersią lub wysokokaloryczną mieszanką dla dzieci z CF
 - Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ADEK)
 - Przy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki włączenie preparatów enzymów trzustkowych
 - Roztwór 10%NaCl: 1 ml/kg m.c/dobę doustnie w 2-3 dawkach podzielonych, przy wystąpieniu chorób z gorączką, odwodnieniem, w trakcie upałów należy zwiększyć dawkę do 1,5-2 ml/kg m.c/dobę
- Fizjoterapia

OBJAWOWE LECZENIE MUKOWISCYDOZY

- zakaz palenia tytoniu w otoczeniu dziecka,
- ochrona przed infekcjami, zwłaszcza wirusowymi,
- ochrona przed źródłami *Aspergillus fumigatus* (gnijące rośliny i ściółka, kompost, stajnia),
- unikanie kąpeli w jacuzzi,
- zarodniki *Aspergillus fumigatus* powodują wzrost zachorowań na ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis) u pacjentów z mukowiscydozą.

LECZENIE OBJAWOWE MUKOWISCYDOZY

- Szczepienia ochronne:
 - zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO),
 - wskazana jest realizacja szczepień dodatkowych (rotawirusy, WZW A, ospa wietrzna, meningokoki, COVID-19 oraz grypa sezonowa),
 - wskazane zaszczepienie domowników przeciwko grypie, pneumokokom oraz COVID-19,
 - antybiotykoterapia przewlekła nie stanowi przeciwwskazania do szczepień.

KLASY MUTACJI W MUKOWISCYDOZIE

1

Klasa I

- mutacje nonsensowe – powstanie przedwcześnie kodonu STOP
- skrócone i niefunkcjonalne białko
- Zaburzenie lub brak produkcji polipeptydu

2

Klasa II

- zaburzenie dojrzewania białka
- białko kierowane na drogą degradacji, nie dociera do błony komórkowej
- korektory

3

Klasa III

- zaburzenia regulacji i aktywności białka
- białko dociera do błony komórkowej ale jest defekt otwierania/zamykania kanału
- wzmacniacze

KLASY MUTACJI W MUKOWISCYDOZIE

4

Klasa IV

- ograniczona aktywność (zdolność przewodzenia)
- zmniejszony przepływ jonów Cl⁻ z powodu nieprawidłowej konformacji
- wzmacniacze

5

Klasa V

- zaburzenia składania mRNA
- białko z prawdopodobnie prawidłową funkcją ale w zmniejszonej ilości
- wzmacniacze

6

klasa VI

- zaburzenia oddziaływania kanału CFTR z innymi kanałami
- zaburzona stabilność kanału CFTR (szybkie niszczenie) i obniżone przewodnictwo jonów innych niż Cl⁻
- wzmacniacze

PRZYCZYNOWE LECZENIE MUKOWISCYDOZY

■ Korektory:

- korygują nieprawidłowo sfałdowane białko, które jest kierowane na drogę degradacji. Zwiększają transport Cl⁻ poprzez podwyższenie liczby cząsteczek CFTR na powierzchni komórki (np. lumakaftor). Działają na niektóre mutacje klasy II.

■ Wzmacniacze:

- wspomagają nieprawidłowe działanie kanału CFTR znajdującego się w błonie komórkowej, poprawiając jego funkcje. Zwiększają transport Cl⁻ poprzez podwyższenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału białka CFTR na powierzchni komórki (np. iwakaftor). Obejmują mutacje klasy III-VI.

MUKOWISCYDOZA – POWIKŁANIA NIEINFEKCYJNE

■ Krwawienie z dróg oddechowych:

- małe - <5ml/24 godz. smużki krwi w plwocinie,
- Umiarkowane,
- masywne - >240ml/24 godz. Lub 100ml/dzień w okresie 3-7 dni,
- umiarkowane i masywne krwawienia wymagają hospitalizacji.

■ Odma

- częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, zwykle spowodowana jest pęknięciem pęcherza rozedmowego, jest złym czynnikiem rokowniczym, ma tendencję do nawrotów (>50%),
- mała <1cm od ściany klatki piersiowej,
- średnia 1-2cm od ściany klatki piersiowej,
- duża >2cm od ściany klatki piersiowej.

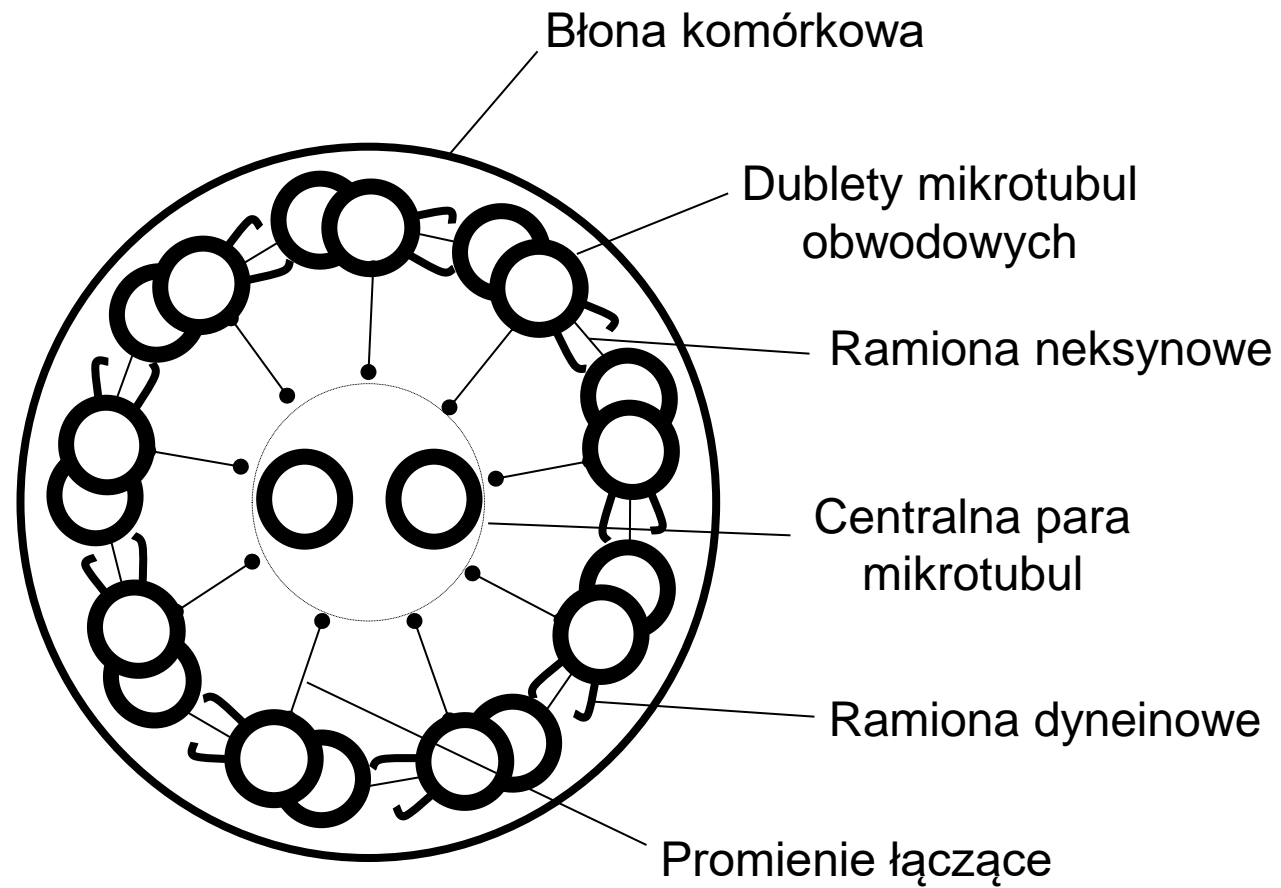
MUKOWISCYDOZA – POWIKŁANIA NIEINFEKCYJNE

■ Niedodma

- zaleganie śluzu w drogach oddechowych,
- zmiany mogą dotyczyć całego płuca, płata, segmentu lub subsegmentu; szczególnie często w płacie środkowym,
- w przypadku dług utrzymującej się niedodmy dochodzi do zmian nieodwracalnych.

■ Nadciśnienie płucne

- jest definiowane jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej $>20\text{mm Hg}$,
- złotym standardem diagnostycznym jest cewnikowanie serca,
- pogarsza rokowanie i jest jednym z kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia płuc,
- dotychczasowe zalecenia dotyczą leczenia choroby podstawowej.



Schemat budowy rzęski – przekrój poprzeczny

OBJAWY KLINICZNE PCD

Niemowlę	Dziecko	Dorosły
Zaburzenia lateralizacji (<i>situs inversus</i> /heterotaksja)	Zaburzenia lateralizacji (<i>situs inversus</i> /heterotaksja)	Zaburzenia lateralizacji (<i>situs inversus</i> /heterotaksja)
Niewydolność oddechowa	Przewlekły kaszel	Przewlekły kaszel
Przewlekły nieżyt nosa/blokada nosa	Wysiękowe zapalenie ucha	Wysiękowe zapalenie ucha
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc
	Rozstrzenie oskrzeli	Rozstrzenie oskrzeli
	Zapalenie zatok przynosowych	Zapalenie zatok przynosowych
		Niepłodność

WSKAZANIA KLINICZNE DO DIAGNOSTYKI DYSKINEZ RZĘSKOWYCH

- niewydolność oddechową noworodków o niejasnej przyczynie, zwłaszcza jeśli obecne są inne cechy charakterystyczne dla PCD,
- przewlekły nieżyt nosa, zapalenie zatok, upośledzenie słuchu,
- obecność przewlekłego produktywnego kaszlu oraz rozstrzenia oskrzeli o niewyjaśnionej etiologii,
- złożone wady serca przebiegające z zaburzoną lateralizacją,
- dodatni wywiad rodzinny – rodzeństwo z PCD.



PICADAR (PRIMARY CILIARY DYSKINESIA RULE)

- Czy u pacjenta występuje wilgotny, codzienny kaszel od wczesnego dzieciństwa?
- TAK – kontynuuj ankietę
- NIE – przerwij badanie

Czy dziecko urodziło się o czasie ?	tak	2
Czy stwierdzano objawy ze strony układu oddechowego w okresie noworodkowym?	tak	2
Czy dziecko przebywało w oddziale noworodkowym?	tak	2
Czy są obecne objawy nieprawidłowego położenia trzewi?	tak	4
Czy występuje wrodzona wada serca?	tak	2
Czy występują objawy ze strony narządu słuchu?	tak	1
Czy występuje przewlekły nieżyt nosa?	tak	1

DIAGNOSTYKA PCD

- poziom nosowego tlenku azotu (nNO),
- transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM),
- wideo – mikroskopia (HVMA),
- immunofluorescencja,
- badania genetyczne.



ROZPOZNANIE WIARYGODNE

- obecność typowych objawów klinicznych,
- potwierdzenie rozpoznania klinicznego z użyciem przynajmniej 2 metod diagnostycznych

LECZENIE ZAKAŻEŃ

- amoksylicyna/kwas klawulanowy, cefalosporyny doustnie 2-3 tygodnie
- przy niepowodzeniu leczenia – leczenie dożylne
- przy przewlekłym zakażeniu *Pseudomonas aeruginosa* - antybiotyki w nebulizacji (tobramycyna, kolistyna)
- makrolidy, trimetoprim/sulfametoksazol

OPIEKA PULMONOLOGICZNA

- kontrola w ośrodkach referencyjnych 2-4/rok
- badanie mikrobiologiczne wydzieliny (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) 2-4/rok
- badanie w kierunku mykobakterioz co 2 lata,
- do rozważenia badanie w kierunku aspergillozy płucnej
- spirometria 2-4/rok
- zdjęcie AP – przy rozpoznaniu, przy zaostrzeniach, w stanie stabilnym co 2-4 lata
- TK płuc – przy rozpoznaniu, 1x na 5-7 lat?

OPIEKA LARYNGOLOGICZNA

- badanie słuchu: dzieci co 6 m-cy, dorośli 1x na rok, aparat słuchowy
- ocena ryzyka wystąpienia bezdechu sennego
- steroidy donosowe w przypadku współistnienia alergicznego nieżytu nosa
- operacja polipów?
- drenaż wentylacyjny?
- przewlekłe zapalenie zatok - płukanie nosa/zatok – codziennie
- operacje endoskopowe zatok



TERAPIA PREWENCYJNA

- rehabilitacja oddechowa – codziennie
- szczepienia ochronne wg. kalendarza szczepień + przeciwko pneumokokom, grypie sezonowej i COVID-19
- u najmłodszych dzieci do rozważenia immunoprofilaktyka zakażenia RSV
- regularny wysiłek fizyczny