

Mukowiscydoza

Gregory S. Montgomery, MD,*
Michelle Howenstine, MD†

Doktorzy Montgomery i Howenstine deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Cele: po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać zaburzenia genetyczne prowadzące do powstania zmian obserwowanych w przebiegu mukowiscydozy.
2. Zinterpretować wyniki wykonywanych u noworodków badań przesiewowych i innych testów służących wykrywaniu mukowiscydozy.
3. Rozpoznać występujące w przebiegu mukowiscydozy powikłania ze strony różnych układów i narządów.
4. Omówić metody leczenia mukowiscydozy.
5. Rozumieć zasady opieki poprawiające wyniki leczenia chorych na mukowiscydozę.

Wprowadzenie

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate) jest najczęstszym, śmiertelnym, wrodzonym zaburzeniem wśród osób rasy białej, na które w Stanach Zjednoczonych choruje ponad 30 000 osób. Obecnie coraz częściej rozpoznaje się ją w wielu populacjach innych niż osób rasy białej. Stwierdzono, że przyczyną powstawania mukowiscydozy są zaburzenia pojedynczego genu, zmieniające czynność błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. Takie uszkodzenia powstające w którymkolwiek z tych narządów powodują objawy mukowiscydozy różniące się złożonością i nasileniem. W klasycznym przebiegu mukowiscydozy obserwuje się zwiększone stężenie chlorków w pocie, postępujące upośledzenie drożności dróg oddechowych oraz niewydolność trzustki, którym może towarzyszyć nieprawidłowe wchłanianie białek i tłuszczów przyczyniające się do istotnego klinicznie niedożywienia.

Zagadnienia genetyczne i epidemiologiczne

Mukowiscydoza jest zaburzeniem autosomalnym recesywnym wywołanym mutacją obu alleli dużego, złożonego z 250 000 par zasad genu, umiejscowionego w chromosomie 7 i zwanego mukowiscydozowym przezbłonowym regulatorem przewodnictwa (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*). Białko *CFTR* jest regulowanym przez cAMP kanałem chlorkowym znajdującym się zwykle w szczytowej części komórek nabłonka wydzielających śluz. Najczęstsza wada, zwana deltaF508, wywołana jest delecją trzech par zasad i sprawia, że w kodonie 508 brakuje fenyloalaniny. Ta mutacja występuje u 70% chorych na mukowiscydozę. Mukowiscydoza występuje u jednego na 3500 noworodków, najczęściej u dzieci rasy białej, następnie w populacji latynoskiej. W populacji Afroamerykanów zdarza się rzadko, u 1 na 17 000 niemowląt. Około 4-5% wszystkich osób rasy białej w Ameryce Północnej jest nosicielami genu mukowiscydozy.

Jak dotąd opisano ponad 1500 mutacji genu *CFTR*. W genotypach 85% chorych w Ameryce Północnej występuje 12 najczęstszych mutacji, w tym deltaF508, G542X, G551D, W1282X, W1303K i R553X.

System klasyfikacji wyróżnia wśród mutacji mukowiscydozy pięć grup, w zależności od swojego umiejscowienia komórkowego wady w procesie tworzenia białka.

Mutacjom klasy I, II i III towarzyszą poważne zaburzenia wytwarzania *CFTR* i zwykle powodują one ciężkie, postępujące zmiany w płucach oraz niewydolność trzustki. Mutacje klasy IV i V powodują wystąpienie choroby o przebiegu łagodnym, atypowym lub bezobjawowym. Mimo tak obszernej klasyfikacji nie ustalono ostatecznie żadnej zależności między genotypem a fenotypem. W prowadzonych obecnie badaniach analizuje się inne geny modyfikujące,

*Assistant Professor of Clinical Pediatrics

†Professor of Clinical Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Ind.

Skróty:

ACT	– leczenie oczyszczające drogi oddechowe
CFTR	– mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa
CFRD	– cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy
DIOS	– niedrożność smółkowa
FEV ₁	– natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FEF ₂₅₋₇₅	– maksymalny uśredniony przepływ wydechu między 25 a 75% FVC
IIRT	– trypsynogen immunoreaktywny
FVC	– natężona pojemność życiowa
NPD	– przeznabłonkowa różnica potencjałów w błonie śluzowej nosa

mogące wpływać na wytwarzanie lub czynność CFTR oraz dalsze zależności genotypowo-fenotypowe u chorych na mukowiscydozę.

Rozpoznawanie

Według danych CF Foundation Center u 53% chorych mukowiscydozę rozpoznaje się w pierwszych 6 miesiącach życia, a u 74% w wieku 2 lat. Co roku w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się ponad 1000 nowych zachorowań. U dzieci z nawrotami lub utrzymującym się kaszlem, zapaleniem płuc lub zapaleniem zatok lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku mukowiscydozy (tab. 1). Te badania należy również przeprowadzić u wszystkich dzieci z niewielkim przyrostem masy ciała z niewyjaśnionych przyczyn oraz wszelkimi nieprawidłowościami rozwojowymi. Inne cechy kliniczne silnie uzasadniające konieczność wykonania badań w kierunku mukowiscydozy to występowanie polipów nosa, wypadania odbytnicy, zasadowicy hipochloremicznej, a także zachorowania w rodzinie.

Do przeprowadzenia dodatkowych testów w kierunku mukowiscydozy mogą zachęcać rutynowe, organizowane w poszczególnych stanach, programy badań przesiewowych u noworodków wprowadzane w całych Stanach Zjednoczonych. Takie programy dla mukowiscydozy są obecnie realizowane w ponad dwóch trzecich stanów i uważa się, że w następnej dekadzie staną się one uniwersalne. U noworodków wyłonionych na drodze badań przesiewowych zmienia się paradygmat diagnostyczny, ponieważ chorobę rozpoznaje się u nich przed wystąpieniem jej objawów klinicznych. Wczesne rozpoznanie umożliwia wczesne rozpoczęcie leczenia.

Immunoreaktywny trypsynogen (immunoreactive trypsinogen, IRT) jest mierzalną frakcją enzymów trzustkowych, w prawidłowych warunkach uwalnianą do krążenia systemowego w bardzo niewielkich ilościach. Wynik badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy uznaje się za dodatni, jeśli stężenie IRT w surowicy jest zwiększone, co sugeruje zaburzenia czynności komórek trzustki. Zwiększeniu stężeń IRT powyżej krytycznego progu towarzyszy częstsze występowanie mukowiscydozy, nie wpływa ono natomiast na ciężkość jej przebiegu. W większości stanów (w Stanach Zjednoczonych) stwierdzenie zwiększonych stężeń IRT zapoczątkowuje dalsze badania DNA, mające na celu ocenę występowania genetycznych mutacji *CFTR* (metoda IRT/DNA). W niektórych stanach przed podjęciem innych badań diagnostycznych powtarza się oznaczenie IRT po 2 tygodniach (metoda IRT/IRT).

Uważa się, że czułość badań przesiewowych noworodków w wykrywaniu mukowiscydozy wynosi 90-95%. Dzięki obu metodom (tj. IRT/IRT i IRT/DNA) można wyłonić większość zagrożonych noworodków. Większość dodatnich wyników badania IRT/DNA wykrywa pojedynczą mutację *CFTR*, ale tylko u 1 spośród 20 takich noworodków można obecnie rozpoznać mukowiscydozę po wykonaniu dodatkowych badań. U noworodków z dwiema mutacjami *CFTR*

TABELA 1. Kliniczne objawy mukowiscydozy

Ze strony układu oddechowego

- Przewlekły kaszel z odkrztuszaniem
- Kolonizacja bakterii w dolnych drogach oddechowych
- Zakażenia wewnątrz oskrzeli
- Nietolerancja wysiłku
- Niedotlenienie
- Rozstrzenie oskrzeli
- Odma opłucnowa
- Krwioplucie
- Nadciśnienie płucne/niewydolność serca

Ze strony układu pokarmowego

- Zaburzenia wchłaniania białek i tłuszczów
- Niedożywienie/zaburzenia rozwoju
- Niedrożność spowodowana zaleganiem mas kałowych
- Zespół niedrożności smółkowej
- Żółtaczka mechaniczna
- Ogniskowa marskość żółciowa
- Wypadanie odbytnicy
- Nawracające zapalenie trzustki

Górne drogi oddechowe

- Przewlekłe zapalenie wszystkich zatok
- Polipowatość nosa

Inne zaburzenia układowe

- Cukrzyca
- Pałeczkowatość palców
- Odwodnienie w przebiegu hiponatremii
- Zasadowica hipochloremiczna
- Niedobory witamin A, D, E i K
- Zapalenie skóry z powodu niedoboru cynku
- Niepłodność męska

podejrzewa się mukowiscydozę. Co ważne, badanie przesiewowe nie pozwala na ustalenie rozpoznania mukowiscydozy, a jedynie wyodrębnia osoby obciążone zwiększonym ryzykiem zachorowania. Ujemny wynik badań przesiewowych nie wyklucza mukowiscydozy. Uzyskanie dodatniego wyniku w kierunku mukowiscydozy zawsze powinno skłaniać praktykujących lekarzy do szybkiego (w ciągu tygodnia) podjęcia dodatkowych badań. U chorych z wykrytą podczas badań przesiewowych pojedynczą mutacją lub zwiększeniem stężenia IRT po ponownym jego oznaczeniu należy przeprowadzić badanie potwierdzające (ocenę stężenia chlorków w pocie). Noworodki z dwiema mutacjami wykrytymi w badaniu przesiewowym trzeba skierować do ośrodka leczącego chorych na mukowiscydozę w celu dalszej oceny i podjęcia leczenia.

Oznaczanie stężenia chlorków w pocie jest badaniem najlepiej odróżniającym mukowiscydozę i pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu tej choroby. Wykonuje się je metodą ilościowej jontoelektroforezy pilokarpinowej, tech-

TABELA 2. Wartości odcinające stężeń chlorków w pocie

	Prawidłowe (mEq/l lub mmol/l)	Niejednoznaczne (mEq/l lub mmol/l)	W mukowiscydozie (mEq/l lub mmol/l)
Niemowlęta (<2 miesiąca życia)	<30	30-60	>60
Dzieci/dorośli	<40	40-60	>60

niką wymagającą starannego przestrzegania szczegółów protokołu. Badanie potu polega na pobudzeniu gruczołów potowych pilokarpiną, starannym zebraniu i zważeniu wydzielonego potu oraz oznaczeniu stężenia chlorków w pocie metodą miareczkowania. CF Foundation ocenia biegłość laboratorium w wykonywaniu tego badania i nadaje mu certyfikat jakości w procesie akredytacji, rygorystycznie analizującym gromadzenie potu i techniki jego badania. U dzieci wynik uważa się za dodatni, jeśli stężenie chlorków przekracza 60 mEq/l (60 mmol/l). Wyniki niejednoznaczne mieszczą się w zakresie 40-60 mEq/l (40-60 mmol/l), a ich uzyskanie wymaga zwykle przeprowadzenia dodatkowych badań. U niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy, w tym wyłonionych na podstawie badań przesiewowych, za wynik niejednoznaczny przyjmuje się stężenie chlorków wynoszące co najmniej 30 mEq/l (30 mmol/l) (tab. 2). Takie niemowlęta należy kierować do akredytowanych przez CF Foundation ośrodków w celu przeprowadzenia dodatkowych badań.

Rozpoznanie mukowiscydozy można też ustalić na podstawie analizy DNA, wykrywającej swoiste mutacje *CFTR*. Takie rozpoznanie ustala się po wykryciu dwóch mutacji powodujących wystąpienie mukowiscydozy. Interpretacja genotypu mukowiscydozy wymaga znajomości kryteriów definiowania mutacji powodujących tę chorobę w porównaniu z powszechnymi odmianami polimorfizmu *CFTR*, a także zrozumienia fenotypowej różnorodności mutacji *CFTR*. Za pomocą dostępnych obecnie w sprzedaży paneli można wykryć ponad 90% mutacji *CFTR*. Choć dysponujemy testami wykrywającymi większość znanych mutacji i mimo dostępności metod sekwencjonowania DNA, u niemal 10% chorych na mukowiscydozę, zapisanych w rejestrach CF Foundation, występuje co naj-

mniej jedna niezidentyfikowana mutacja. Brak dwóch różnych alleli wywołujących mukowiscydozę niekoniecznie wyklucza rozpoznanie tej choroby. Wykrycie mutacji mukowiscydozy bywa trudniejsze u Latynosów, Afroamerykanów i Azjatów, ponieważ mutacje występujące w tych populacjach często różnią się od panelu mutacji powszechnie analizowanych za pomocą dostępnych na rynku testów genetycznych w kierunku tej choroby.

Osoby z objawami sugerującymi mukowiscydozę lub zaburzenia czynności *CFTR* (np. rozstrzenie oskrzeli, nawracające zapalenie trzustki lub brak plemników w nasieniu z powodu niedrożności nasieniowodów), niejednoznaczny stężeniami chlorków w pocie lub z najwyżej jedną mutacją *CFTR* wywołującą mukowiscydozę, mogą odnieść korzyść dzięki dodatkowej ocenie przeprowadzonej w ośrodku akredytowanym przez CF Foundation, ułatwiającej rozpoznanie. Polega ona na badaniu klinicznym, a także właściwej ocenie klinicznych objawów mukowiscydozy ze strony płuc, układu pokarmowego i innych układów i narządów (tab. 3). U chorych, u których objawy utrzymują się mimo niejednoznacznych wyników badań diagnostycznych, rozpoznanie mukowiscydozy uznaje się za niepewne i zaleca regularną obserwację w centrum CF.

U części dzieci i dorosłych z klinicznymi objawami mukowiscydozy, niejednoznaczny wynikami oznaczania chlorków w pocie i wynikami testów DNA przydatna może być ocena przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa (nasal potential difference, NPD). Ten test, zwykle przeprowadzany w wyspecjalizowanych ośrodkach badawczych, wykrywa biochemiczne nieprawidłowości w nabłonku jamy nosa, wywołane defektem *CFTR*. Wykonuje się go *in vivo*, mierząc wyjściową wartość NPD,

TABELA 3. Diagnostyka chorych podejrzewanych o mukowiscydozę

Ostateczna ocena	Uwagi
Oznaczenie stężeń chlorków w pocie	Złoty standard
Analiza mutacji genu <i>CFTR</i>	Ujemny wynik nie wyklucza choroby
Dodatkowe badania w sytuacjach nieokreślonych	Uwagi
Ocena czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki	Oznaczenie elastazy w kale, badanie ultrasonograficzne
Posiew wydzieliny z płuc w kierunku drobnoustrojów typowych dla mukowiscydozy	Wymaz z gardła, płwocina, popłuczyny z oskrzeli
Badania radiologiczne	Radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej lub tomografia komputerowa
Poszukiwanie nasieniowodów	Badanie ultrasonograficzne
Badania czynnościowe płuc	Badanie spirometryczne
Badanie przewodzenia chlorków w nabłonku	Pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów w nosie

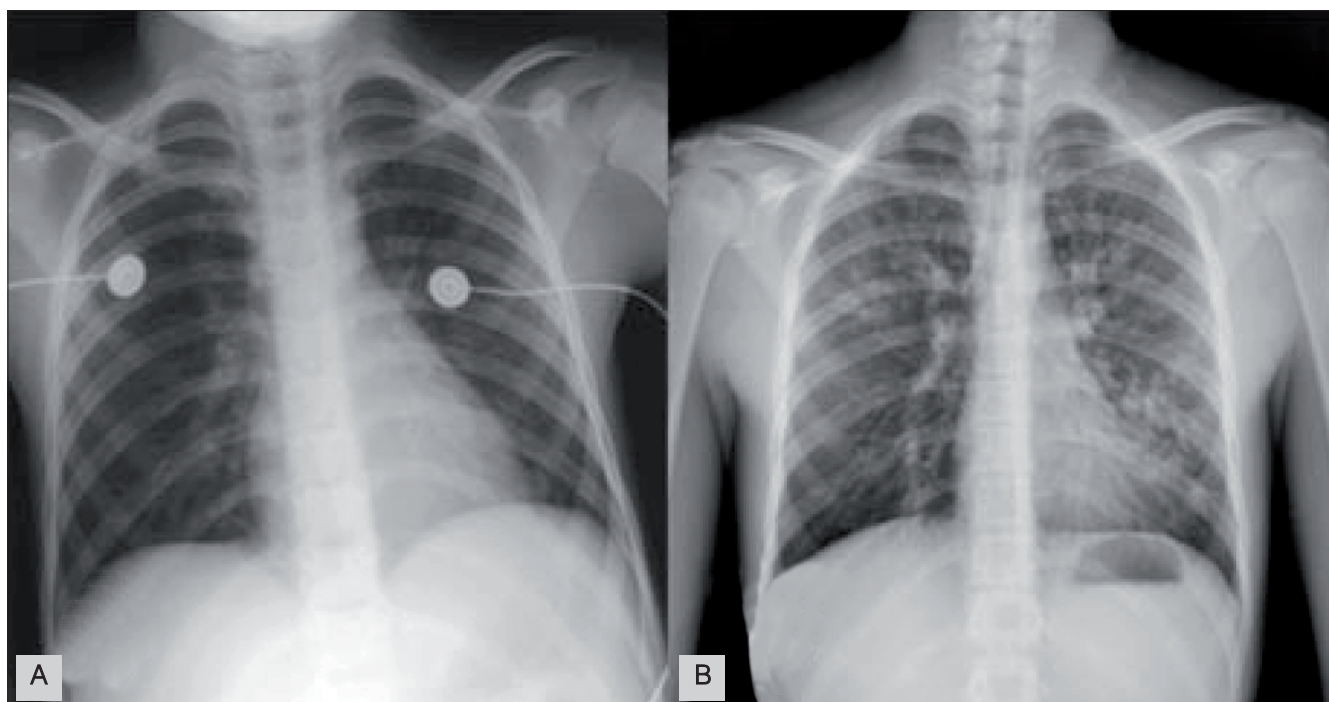
a następnie płuczac błonę związkami chemicznymi, takimi jak amyloryd lub izoproterenol. Po takim płukaniu u osób niechorujących na mukowiscydozę przeczłonkowy potencjał elektryczny w błonie śluzowej nosa się zmienia. Osoby z nieprawidłowościami *CFTR*, np. chorzy na mukowiscydozę, nie reagują na płukanie. Ocenę NPD przeprowadza się głównie u starszych dzieci i dorosłych wymagających ustalenia ostatecznego rozpoznania.

Choroba płuc

Najbardziej charakterystyczną cechą mukowiscydozy jest postępujące upośledzenie drożności dróg oddechowych. Ten proces rozwija się od początkowego zagęszczenia śluzu dróg oddechowych do kolonizacji bakterii chorobotwórczych i ostatecznie doprowadza do rozlanego zapalenia dróg oddechowych zaburzającego wymianę oddechową i uszkadzającego otaczający mięszs płucny. Badania dolnych dróg oddechowych, przeprowadzone u niemowląt chorych na mukowiscydozę w ciągu kilku miesięcy życia, sugerują, że zmiany zapalne i zakażenie mogą pojawić się już we wczesnym okresie życia. Obrazy tomografii komputerowej i wyniki badań czynności płuc niemowlęcia sugerują, że u dzieci chorych na mukowiscydozę może dojść do znaczącego upośledzenia czynności płuc mimo bezobjawowego przebiegu choroby.

Kolonizacja bakterii i towarzyszące jej zmiany zapalne w przebiegu mukowiscydozy dotyczą głównie dróg oddechowych, w mniejszym zaś stopniu pęcherzyków płucnych. Skojarzenie wysuszenia powierzchni błony śluzowej, zakażenia i odpowiedzi zapalnej ze strony organizmu gospodarza powoduje zagęszczenie wydzieliny w drogach oddechowych i postępujące uszkodzenie oskrzelików. Zjawiska te prowadzą do mechanicznego upośledzenia drożności dróg oddechowych, a ostatecznie do uszkodzenia otaczającego je mięszsu płuc. To z kolei przyczynia się do zwłóknienia i powstawania jam, widocznych na radiologicznych zdjęciach płuc jako typowe rozlane zmiany torbielowate (rycina).

Opisane zmiany fizjologiczne mogą sprzyjać występowaniu typowych objawów klinicznych, takich jak grubo-bańkowe trzeszczenia ogniskowe lub nad całymi polami płucnymi, osłabienie lub zniesienie szmeru pęcherzykowego, przyspieszenie oddychania, wykorzystywanie dodatkowych mięśni oddechowych oraz objawy pułapki powietrznej i zwiększenie przednio-tylnego wymiaru klatki piersiowej. Te objawy stają się widoczne w okresie zaostrenia mukowiscydozy, a w bardziej zaawansowanej postaci choroby już na początku. Do innych typowych cech płucnej postaci mukowiscydozy należą: niedotlenienie, nietolerancja wysiłku, utrata masy ciała oraz upośledzenie czynności płuc (mierzonej podczas badania spirometrycznego). Rutynowymi badaniami oceniającymi czynność płuc w przebiegu mukowiscydozy są: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1), maksymalny uśredniony przepływ wydechowy między 25 a 75% FVC (FEF_{25-75}) i objętość płuc. Ostre lub postępujące objawy mogą wymagać dodatkowej oceny



RYCINA. Mimo intensywnego leczenia antybiotykami i oczyszczania dróg oddechowych zmiany płucne w przebiegu mukowiscydozy z czasem postępują, co wykazała zmiana z niemal prawidłowego obrazu radiologicznego zdjęcia klatki piersiowej 8-letniego chorego (A) do obrazu obserwowanego u tego samego chorego w wieku 15 lat, ujawniającego czopy śluzowe i rozstrzenie oskrzeli (B).

i troskliwszej opieki, w tym częstszego oczyszczania dróg oddechowych i rozpoczęcia leczenia antybiotykami. Co ciekawe, w niektórych ośrodkach europejskich zaleca się regularne podawanie antybiotyków dożylnie, niezależnie od stanu klinicznego chorego. W Stanach Zjednoczonych regułą jest przyjmowanie chorych do szpitala i stosowanie antybiotyków wówczas, gdy pogarsza się stan chorego lub czynność płuc.

Drobnoustroje kolonizujące płuca chorego na mukowiscydozę z czasem się zmieniają. W pierwszym roku po urodzeniu w posiewach hoduje się całą gamę bakterii, w tym pałeczki jelitowe. Z czasem dochodzi do zakażeń dróg oddechowych jedną lub więcej bakteriami chorobotwórczymi, takimi jak gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), pałeczka grypy (*Haemophilus influenzae*) i pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*). Zgodnie z danymi z rejestru CF Foundation u około 60% chorych dzieci w wieku 6-10 lat następuje kolonizacja gronkowcem złocistym, a u blisko 80% chorych w wieku 25-34 lat kolonizacja pałeczką ropy błękitnej. Niektóre badania kliniczne sugerują kolonizację pałeczką ropy błękitnej u niemal 80% w wieku 10 lat, co przemawia za nawet wcześniejszym zakażeniem tą bakterią.

Jeśli przebieg mukowiscydozy jest bardziej zaawansowany, niekiedy dochodzi do zakażenia dróg oddechowych *Burkholderia cepacia*. Powoduje to pogorszenie czynności nerek i uzyskanie gorszego wyniku leczenia u niektórych chorych na mukowiscydozę. Istnieje kilka podszczepów *B. cepacia* i wiadomo, że niektóre z nich cechuje zwiększona skłonność

do przenoszenia się, a wyniki leczenia zakażeń nimi są gorsze. Udokumentowano epizody bezpośredniego przenoszenia zakażenia *B. cepacia* między poszczególnymi chorymi na mukowiscydozę. Osoby, u których stwierdzono kolonizację *B. cepacia*, wymagają ścisłego odizolowania i nie mogą bezpośrednio stykać się z niezakażonymi chorymi na mukowiscydozę. Może to wymagać codziennego planowania porządku dziennego w celu oddzielenia tych chorych.

Rzadkimi, ale zagrażającymi życiu, płucnymi powikłaniami mukowiscydozy są ciężkie krwotoki płucne lub samoistna odma opłucnowa. Krwotoki płucne w przebiegu mukowiscydozy występują z powodu postępującej nadżerki w drogach oddechowych, w miarę trwania procesu zapalnego drażącej na zewnątrz i zajmującej sąsiadującą z nią tkankę płucną. Obfite krwiopłucie (500 ml krwi w ciągu 24 h) wymaga niekiedy pilnej embolizacji tętnicy lub agresywnej interwencji chirurgicznej, a zatem szybkiej oceny. Samoistna odma opłucnej jest spowodowana zatkaniem drobnych dróg oddechowych czopami śluzu, odcięciem dróg oddechowych poniżej przeszkody i tworzeniem się pęcherzy, silnie uciskających miejscowo miąższ płucny i w końcu pękających do otaczającej je jamy opłucnej. Choć nie jest to częste powikłanie, w przebiegu mukowiscydozy wykazuje dużą skłonność do nawrotów.

Leczenie objawów płucnych

Metody wykorzystywane w zwalczaniu ostrych i przewlekłych objawów mukowiscydozy płuc skupiają się na różnych aspektach przewlekłego procesu zapalnego

w drogach oddechowych. Przeciw kolonizującym bakteriom stosuje się leki przeciwbakteryjne różnych klas. Właściwy antybiotyk dobiera się na podstawie wrażliwości bakterii określonej na podstawie posiewu płwociny lub płuczyn z ustnej części gardła bądź oskrzeli i oskrzelików. Posiewy z ustnej części gardła wykonuje się wprawdzie rutynowo, ale ich wyniki nie korelują dobrze z zakażeniami dolnych dróg oddechowych. Celem leczenia chorych na mukowiscydozę antybiotykami (podawanymi doustnie, dożylnie lub wziewnie) jest raczej powstrzymanie zakażenia bakteryjnego w drogach oddechowych niż całkowita eradykacja bakterii. Wyjątkiem jest agresywne, tzw. radykalne leczenie przeciwbakteryjne małych dzieci zakażonych pałeczką ropy błękitnej oraz wielolekowe schematy skupiające się na zwalczaniu nietypowych drobnoustrojów, takich jak *B. cepacia* i prątki niegruźlicze.

Należy pamiętać, że w porównaniu z populacją ogólną u chorych na mukowiscydozę farmakokinetyka niektórych antybiotyków, np. aminoglikozydów, może się różnić. Chorzy na mukowiscydozę zazwyczaj szybciej wydalają aminoglikozydy (w mniejszym stopniu również penicyliny i cefalosporyny), co stwarza konieczność stosowania ich w większych niż zwykle dawkach w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Może to być związane częściowo ze stosunkowo większymi objętościami dystrybucji oraz zmniejszoną ilością tkanki tłuszczowej u tych chorych, ale rzeczywistego mechanizmu zwiększonego wydalania leku przez nerki w pełni nie wyjaśniono. Stężenia aminoglikozydów i innych antybiotyków w surowicy należy starannie monitorować podczas ich podawania. U chorych na mukowiscydozę często przyjmujących antybiotyki trzeba też rozważyć dodatkowe badania potencjalnych działań niepożądanych tych leków (np. utraty słuchu).

W pewnych sytuacjach chorym na mukowiscydozę długotrwale podaje się antybiotyki. U chorych, których śluz jest przewlekle zakażony pałeczką ropy błękitnej, często stosuje się schemat z podawaną drogą wziewną tobramycyną w dawkach zmienianych co miesiąc. U dzieci i młodych dorosłych przewlekle zakażonych pałeczką ropy błękitnej stosowana trzy razy w tygodniu azytromycyna poprawia czynność płuc, zmniejsza częstość występowania zaostrzeń choroby, przyczynia się też do zwiększenia masy ciała. Niektórzy lekarze zalecają długotrwale przyjmowanie antybiotyków skierowanych przeciw gronkowcom, aby zapobiec zakażeniom gronkowcem złocistym w przebiegu mukowiscydozy. Takie postępowanie sprzyja jednak wcześniejszym zakażeniom pałeczkami szczepu *Pseudomonas*.

Stosowane przez chorych na mukowiscydozę i ich opiekunów metody oczyszczania dróg oddechowych (airway clearance therapy, ACT) polegają na wykorzystywaniu leków i sposobów mechanicznych, pojedynczo lub w skojarzeniu, mających na celu pobudzenie wydzielania lepkiego śluzu dróg oddechowych i ułatwienie jego odkrztuszenia. Tradycyjne metody polegają na ręcznym oklepywaniu klatki piersiowej połączonym z ułożeniem w pozycji półsiedzącej.

Jest to najczęściej wykorzystywana forma ACT u dzieci poniżej 2 r. ż. Opracowano też kilka urządzeń pozwalających starszym chorym na stosowanie ACT samodzielnie, w tym kamizelki wibracyjne nakładane na klatkę piersiową oraz ręczne głowice wibracyjne. Działania podejmowane przez innych chorych skupiają się na opanowaniu technik kaszlu i odkrztuszania.

Aby ułatwić ACT, opracowano leki zwalczające wewnętrzny problem oczyszczania rzęsek ze śluzu u chorych na mukowiscydozę. Hipertoniczny roztwór soli (7%) można rozpylać w powietrzu, co upłynnia gęsty śluz dróg oddechowych i pobudza do kaszlu. Oczyszczanie ze śluzu ułatwia rozpylana rekombinowana pochodna ludzkiej dezoksyrybonukleazy, oczyszczona z materiału jądrowego granulocytów obojętnochłonnych dróg oddechowych. Podczas prowadzonych badań wykryto, oceniane dalej, związki nawilżające drogi oddechowe przez uaktywnienie niezwiązanego z CFTR kanału elektrolitowego w nabłonku dróg oddechowych.

Mimo występujących w przebiegu mukowiscydozy uogólnionych zmian zapalnych w drogach oddechowych wziewne podawanie kortykosteroidów nie przynosi wyraźnych korzyści. Niekiedy przydatne okazują się kortykosteroidy podawane układowo, trzeba jednak pamiętać o działaniach niepożądanych wywoływanych przez leki tej grupy. Pewną formą przeciwzapalnego leczenia wspomagającego, stosowanego u chorych na mukowiscydozę ze zmianami w płucach, jest codzienne doustne podawanie dużych dawek ibuprofenu oraz trzy razy w tygodniu makrolidowego antybiotyku, azytromycyny. Nadal nie wiadomo, czy rutynowe leczenie azytromycyną korzystnie wpływa na przebieg mukowiscydozy dzięki działaniu przeciwbakteryjnemu, czy na drodze mechanizmu immunomodulującego.

Punktem uchwytu prowadzonych obecnie badań jest główne zaburzenie odpowiedzialne za rozwój mukowiscydozy: zanik lub upośledzenie czynności genu *CFTR*. Niedawno opracowano leki nasilające działanie *CFTR* mimo jego znacznego zaburzenia. Bezpośrednio wpływają one na zapewnienie prawidłowego przebiegu procesów komórkowych, w którym uczestniczą uszkodzone białka. Trwają też prace nad bezpośrednim zastępowaniem genu *CFTR* przez dostarczanie uszkodzonym komórkom prawidłowych alleli, ale uzyskane dotąd wyniki są ograniczone.

Postęp w leczeniu zmian płucnych powstających w przebiegu mukowiscydozy znacząco poprawił jakość życia chorych i odległe wyniki ich leczenia. Upośledzenie drożności dróg oddechowych u większości chorych z czasem jednak postępuje, prowadząc ostatecznie do niewydolności oddechowej. W miarę postępu zmian w płucach u wielu chorych na mukowiscydozę ocenia się możliwość przeszczepienia płuc i wpisuje ich na listę oczekujących. Wykonanie tego zabiegu rozważa się u chorych, u których wyjściowa wartość FEV_1 jest mniejsza niż 40% wartości przewidywanej, dochodzi do coraz częstszych zaostrzeń wymagających hospitalizacji, coraz częściej jest więc

konieczne podawanie tlenu i pojawia się coraz więcej drobnoustrojów opornych na wiele antybiotyków. Co roku u niemal 200 chorych na mukowiscydozę wykonuje się przeszczepienie płuc, a spodziewane 5-letnie przeżycie wynosi około 60%. W tej grupie chorych wykonywano też jednocześnie przeszczepienie płuc i serca, jeśli przebieg mukowiscydozy był ciężki i współistniało zaawansowane serce płucne.

Choroba trzustki

Niemal u wszystkich chorych na mukowiscydozę pojawiają się pewnego stopnia zmiany w trzustce, które z czasem postępują. Upośledzenie drożności przewodów trzustkowych przez nadmierną ilość wydzieliny hamuje nie tylko wydzielanie enzymów trzustkowych, ale również obfitującego w dwuwęglany płynu niezbędnego w celu zapewnienia optymalnego działania enzymów trzustkowych. Czynność trzustki, wystarczająca w początkowym okresie życia, powoli się pogarsza, co powoduje nieprawidłowe trawienie z uwagi na powolne samotrawienie trzustki. Ci chorzy obciążeni są również większym ryzykiem występowania epizodów zapalenia trzustki.

Zaburzenia CFTR zwykle są na tyle poważne, że już w okresie noworodkowym lub wczesnym dzieciństwie można rozpoznać upośledzenie czynności trzustki. Nierozpoznanie tych zmian może spowodować nieprawidłowe wchłanianie z jelit białek oraz tłuszczów i ostatecznie niedożywienie. Objawami są stolce opisywane jako częste, tłuszczowe i cuchnące, a także napięcie i wzdęcie brzucha oraz skurcze. Z uwagi na złe wchłanianie jelitowe u chorych często obserwuje się niedobory rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D, E i K. Niektórzy sugerują występowanie w przebiegu mukowiscydozy ścisłej zależności między stanem odżywienia a zachowaniem czynności płuc. Rutynowe uzupełnianie enzymów trzustkowych przed posiłkiem ułatwia trawienie i wchłanianie jelitowe białek i tłuszczów. Chorzy na mukowiscydozę niemal powszechnie wymagają w dzieciństwie uzupełnienia zapotrzebowania kalorycznego za pomocą odżywek, mieszanek bogatych w białko, a nawet żywienia przez przetokę żołądkową w celu zapewnienia prawidłowego wzrostu. Rutynowa opieka nad chorymi na mukowiscydozę wymaga starannej obserwacji wzrostu w miarę upływu czasu, a jej celem jest uzyskanie prawidłowego, odpowiedniego dla wieku wskaźnika masy ciała.

Chorzy na mukowiscydozę są również obciążeni zwiększonym ryzykiem uszkodzenia czynności wewnętrzwydzielniczej trzustki. Postępujące stwardnienie i zniszczenie wysp Langerhansa ostatecznie prowadzi do rozwoju cukrzycy w przebiegu mukowiscydozy (cystic fibrosis-related diabetes, CFRD). Występuje ona u około 8% dzieci w wieku szkolnym i niemal 30% dorosłych w czwartej dekadzie życia. Utrzymanie prawidłowej glikemii może być w tej grupie chorych utrudnione, zwłaszcza podczas zaostrzenia objawów płucnych, ale rzadko dochodzi do kwasicy ketonowej.

Choroby jelit

Niemожność lub zaburzenie transportu chlorków w przebiegu mukowiscydozy często jest przyczyną upośledzenia drożności jelit z powodu zagęszczania treści jelitowej. U noworodków objawia się to zwykle niedrożnością smółkową. Dzieci nie oddają stolca w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu i mogą u nich występować objawy ostrej niedrożności jelit, a nawet przedziurawienia trzewi. Zachowawcze leczenie niedrożności smółkowej polega na intensywnym opróżnianiu dolnego i górnego odcinka jelita. Odbarczenie jelita wymaga często interwencji chirurgicznej, w trakcie której ręcznie wyciska się stolec i usuwa zmienione martwiczo jelito.

Niedrożność spowodowana zagęszczeniem treści jelitowej zdarza się nie tylko w okresie noworodkowym. Płynne stolce stają się niekiedy twarde, gromadzą w końcowym odcinku jelita cienkiego i tworzą przeszkodę w okolicy zastawki krętniczno-kątniczej. Powoduje to często tzw. zespół niedrożności dystalnego odcinka jelita cienkiego (distal intestinal obstruction syndrome, DIOS). Postępowanie polega na stosowaniu środków zmiękczających stolec, osmotycznych leków przeczyszczających oraz wykonywaniu osmotycznych wlewk doodbytniczych. Niekiedy konieczne jest wykonanie operacji i ręczne wyciśnięcie smółki, choć zdarza się to rzadko.

Rzadko w przebiegu mukowiscydozy występuje wypadanie odbytnicy, zwykle spowodowane współistnieniem choroby jelita oraz osłabieniem mięśni dna miednicy z powodu niedożywienia. Wypadanie zwykle można odprowadzić ręcznie. Nawrotom zapobiega przestrzeganie diety warunkującej łatwe wypróżnienia oraz zwalczającej niedożywienie. Wypadanie odbytnicy u dziecka poza tym zdrowego jest wskazaniem do oznaczenia stężenia chlorków w pocie w celu oceny w kierunku nierozpoznanej mukowiscydozy.

Choroby wątroby

Żółć wydzielana przez chorych na mukowiscydozę często jest zagęszczona z powodu zaburzenia czynności CFTR w szczytowej części błony nabłonka dróg żółciowych. Ciężkość przebiegu choroby waha się od utrudnienia w wydzielaniu żółci do jawnej choroby pęcherzyka żółciowego, niekiedy ze współistnieniem złożeń. Z histologicznego punktu widzenia obecność złożeń w drogach żółciowych prowadzi zwykle do rozplemienia przewodów żółciowych we wrotach wątroby i towarzyszącego mu stwardnienia. U niemal jednej trzeciej chorych dochodzi ostatecznie do zaburzenia czynności wątroby. U niewielkiego odsetka tych chorych rozwija się czasem objawowa marskość wątroby, której zwykle towarzyszy powiększenie wątroby i śledziony, nadciśnienie wrotne, wyjątkowo zaś ewidentna niewydolność wątroby wymagająca przeszczepienia narządu. W niektórych ośrodkach transplantacyjnych przeszczepia się niekiedy jednocześnie wątrobę i trzustkę bądź wątrobę i jelito.

Choroby górnych dróg oddechowych

Chociaż na zdjęciach radiologicznych u większości chorych na mukowiscydozę widać zacięniowanie zatok szczękowo-twarzowych, u wielu z nich te objawy nie występują. U niektórych zdarzają się epizody ostrego zapalenia zatok z ich tkliwością, bólem głowy z powodu wzmożonego ciśnienia, obrzękiem twarzy oraz wydzieliną na tylnej ścianie gardła. Za nasilenie choroby zatok odpowiadają bakterie hodowane w posiewach wydzieliny z płuc chorego. Wybór antybiotyku u chorych wykazujących objawy powinien się opierać na wynikach posiewów świeżej płwociny lub wymazu pobranego głęboko z gardła. Leczenie musi trwać odpowiednio długo, często ponad 2 tygodnie, aby umożliwić właściwe przenikanie leków do jam zatok.

U chorych na mukowiscydozę polipy w nosie występują częściej niż w populacji ogólnej. Rutynowe stosowanie steroidów do nosa może powstrzymać wzrost niektórych z nich. Niewielu chorych wymaga interwencji chirurgicznej z powodu występowania objawów. Polega ona na usunięciu polipów upośledzających drożność nosa, choć trzeba przyznać, że częstość nawrotów polipów jest duża. Występowanie polipów nosa u poza tym zdrowego dziecka jest wskazaniem do oznaczenia stężenia chlorków w pocie.

Zagadnienia związane z płodnością

U niemal wszystkich chłopców chorych na mukowiscydozę w chwili urodzenia nie występują nasieniowody. Nawet niewielkie upośledzenie czynności CFTR – prawdopodobnie nawet w obecności pojedynczego allelu – może odpowiadać za tę częstą przyczynę męskiej niepłodności. U chorych płci męskiej, u których nie rozpoznano ostatecznie mukowiscydozy, przydatne jest poszukiwanie nasieniowodów podczas badania ultrasonograficznego narządów moszny. W leczeniu niepłodności wykorzystuje się techniki polegające na aspiracji z jąder ejakulatu zawierającego żywe plemniki.

Niektóre kobiety chore na mukowiscydozę mogą mieć trudności z zajściem w ciążę z powodu zacięniowania szyjki macicy. Chorym na mukowiscydozę pragnącym zajść w ciążę trzeba uświadomić, że może ona niekorzystnie wpłynąć na stan płuc i odżywienie matki. U ciężarnych chorych na mukowiscydozę stwierdzono silną, odwrotnie proporcjonalną, zależność między wyjściową czynnością płuc a częstością występowania powikłań.

Wszystkim chorym w wieku rozrodczym, a także członkom ich rodzin, należy stworzyć szansę na otrzymanie porady genetycznej.

Rokowanie

Gdy w latach 30. i 40. ubiegłego stulecia Fanconi, Andersen i Farber wstępnie opisywali mukowiscydozę jako jednostkę kliniczną, spodziewane przeżycie nie wykraczało poza pierwszy rok po urodzeniu. Obecnie mukowiscydoza powoduje dużą chorobowość i wczesną umieralność,

ale perspektywy chorych, u których ją rozpoznano, z czasem stale się poprawiają. Dane z rejestrów CF Foundation wykazują, że mediana przewidywanego czasu przeżycia, która w 1985 r. wyniosła zaledwie 25 lat, w 2006 r. osiągnęła niemal 37 lat.

Ponieważ przeżycie chorych nadal się poprawia, opiekunowie powinni znać przemiany następujące w życiu chorych, jakie dokonały się od czasów wczesnej chorobowości i umieralności. Można się spodziewać, że niemowlę, u którego dzięki noworodkowym badaniom przesiewowym zostanie ustalone rozpoznanie mukowiscydozy, dożyje dorosłości. Dzieci chorujące na mukowiscydozę na ogół podejmują typową dla swego wieku aktywność, m.in. uprawiają sporty i osiągają upragniony poziom wykształcenia. Na przykład dane z aktualnych rejestrów mukowiscydozy w Stanach Zjednoczonych wskazują, że 90% chorych kończy szkołę średnią, a ponad 60% w wieku powyżej 18 lat studiuje.

Poprawa rokowania u chorych na mukowiscydozę stała się możliwa w dużym stopniu dzięki asertywnemu wielospecjalistycznemu postępowaniu z chorymi, organizowanemu i wprowadzanemu przez ośrodki akredytowane przez CF Foundation. Wyniki leczenia chorych rutynowo obserwowanych w tych ośrodkach są lepsze niż uzyskiwane wśród chorych prowadzonych przez inne placówki. Strategie tych ośrodków, przyczyniające się do osiągnięcia lepszych wyników, polegają na wczesnym rozpoznawaniu choroby, aktywnym wykorzystywaniu metod oczyszczania dróg oddechowych oraz antybiotyków, starannym śledzeniu parametrów wzrostu dziecka, systematycznej ocenie współistniejących chorób oraz dzieleniu się spostrzeżeniami dotyczącymi rezultatów. Trwają badania innych czynników mogących wpływać na rokowanie u chorych na mukowiscydozę, takich jak stres społeczno-ekonomiczny, czynniki środowiskowe oraz rola genów modyfikujących.

Uzyskanie optymalnych wyników leczenia wymaga otoczenia opieką chorych na mukowiscydozę oraz ich rodzin. Przeprowadzenie pełnych ćwiczeń oddechowych może zająć od pół godziny do godziny i często wykonuje się je dwa lub trzy razy na dobę. Przyjmowanie enzymów trzustkowych w trakcie posiłków niepotrzebnie przyciąga uwagę niektórych dzieci. Częste wizyty u lekarza i pobyty w szpitalu zaburzają naukę w szkole i udział w życiu rodzinnym. Problemy związane z ubezpieczeniem i wydatki na leki oraz sprzęt medyczny niekorzystnie wpływają na budżet rodziny. Pomocy udzielają często miejscowe ośrodki mukowiscydozy i organizacje państwowe, takie jak CF Foundation, ułatwiające radzenie sobie ze złożonymi problemami finansowymi i społecznymi.

Poza częstymi wizytami w ośrodkach CF chorzy na mukowiscydozę wymagają stałych kontaktów z pediatrą lub lekarzem rodzinnym. Zasadniczym problemem zdrowotnym dziecka jest mukowiscydoza, ale jest ono też podatne na inne schorzenia i urazy, typowe dla wszystkich

dzieci. Opiekunowie powinni zachęcać chore dzieci i rodziców do przestrzegania ustalonych schematów oceny dziecka oraz wytycznych. Wszystkie dzieci chore na mukowiscydozę wymagają rutynowej immunizacji wieku dziecięcego, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi, w tym corocznych szczepień przeciw grypie. Ważne, aby lekarz rodzinny jako pierwszy stwierdzał wczesne zastrzeżenia zmian płucnych w przebiegu mukowiscydozy lub objawów niedożywienia, co umożliwi wczesne i skuteczniejsze interweniowanie. Wszystko to podkreśla konieczność właściwej wymiany informacji między specjalistami a lekarzami rodzinnymi, mającymi zapewnić choremu jak najlepszą opiekę.

Ponieważ większość chorych na mukowiscydozę osiąga dorosłość, trzeba zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia dodatkowych powikłań. Z wiekiem przebieg mukowiscydozy bywa powikłany osteoporozą, bólami stawów i kości, zwiększonym ryzykiem wystąpienia CFRD oraz postępującymi zaburzeniami oddychania i niedożywieniem. Chory musi ponadto nauczyć się aktywnej postawy i wziąć odpowiedzialny udział w samodzielnej opiece. Nastoletni i dorośli chorzy na mukowiscydozę muszą przejąć odpowiedzialność za własne leczenie, zrozumieć złożoność zagadnień związanych ze zwrotem kosztów przez ubezpieczyciela, kształcić się i podnosić kwalifikacje zawodowe, a także rozważać możliwość zakładania własnej rodziny. W wielu ośrodkach zorganizowano odnoszące się do tych zagadnień programy kliniczne przeznaczone specjalnie dla dorosłych chorych na mukowiscydozę.

Podsumowanie

U chorych na mukowiscydozę występują powikłania ze strony wielu układów i narządów, o różnym stopniu nasilenia, takie jak postępujące zmiany w płucach, zmiany w trzustce powodujące nieprawidłowe wchłanianie i niedożywienie, zmiany w wątrobie i drogach żółciowych, a także w górnych drogach oddechowych. Chociaż uzyskuje się coraz lepsze wyniki leczenia tej grupy chorych, konieczne jest uzyskanie dalszej poprawy. Ważną rolę odgrywa znajomość przez lekarzy złożonych genetycznych uwarunkowań mukowiscydozy, rozmaitych objawów klinicznych choroby oraz świadomość konieczności stopniowego wykonywania badań diagnostycznych, zwłaszcza w epoce noworodkowych badań przesiewowych. Wczesne rozpoznanie choroby zwiększa korzyści odnoszone dzięki wczesnej interwencji. Do czasu udostępnienia przydatnych w praktyce klinicznej metod leczenia, dla których punktem uchwytu będzie podstawowe zaburzenie genetyczne, postępowanie należy dostosowywać indywidualnie do objawów występujących u chorego. Rutynowa

Podsumowanie

- Mukowiscydoza jest chorobą genetyczną często rozpoznawaną u dzieci, wywołaną zaburzeniem komórkowego transportu chlorków z powodu nieprawidłowej czynności białka, w którego powstawaniu uczestniczy gen *CFTR*.
- Mukowiscydoza może poważnie zakłócać czynność wielu układów i narządów, przyczyniając się do przewlekłych zakażeń zatok i płuc, zaburzeń wzrostu, rozwoju chorób wątroby oraz cukrzycy.
- Dodatkowo wyniki noworodkowych badań przesiewowych wyłaniają dzieci obciążone ryzykiem rozpoznania mukowiscydozy i zawsze nakazują wykonanie dodatkowych badań, takich jak oznaczenie stężenia chlorków w pocie lub testy genetyczne.
- Główne metody leczenia chorych na mukowiscydozę polegają na ułatwianiu oczyszczenia dróg oddechowych ze śluzu, zahamowaniu wzrostu bakterii oraz poprawie stanu odżywienia.
- Rokowanie u osób, które urodziły się chore na mukowiscydozę, staje się z czasem coraz lepsze dzięki skoordynowanemu wczesnemu i agresywnemu leczeniu ukierunkowanemu przeciw powszechnie występującym powikłaniom.

opieka sprawowana przez ośrodki CF pozwala na właściwe monitorowanie chorych i dbałość o przestrzeganie zasad stosowania coraz bardziej złożonych schematów leczenia.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 8, August 2009, p. 302: Cystic Fibrosis, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:648–655
- Cystic Fibrosis Foundation website at: www.cff.org. Accessed May 2009
- Cystic Fibrosis Mutation Database. Available at: www.genet.sickkids.on.ca/cftr/. Accessed May 2009
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153:S4–S14
- Flume PA, O'Sullivan BJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;176:957–969