

Муковисцидоза

Д-р Марлийн Моенс

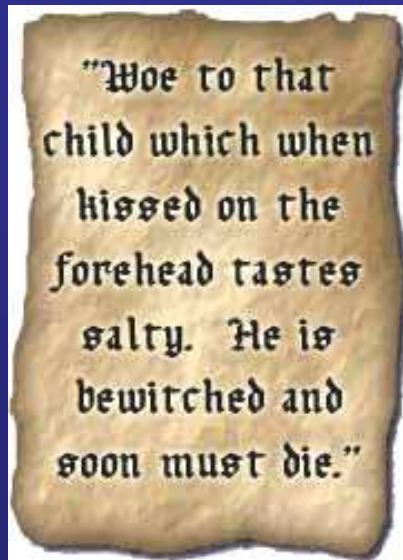
Revalidatiecentrum voor kinderen en jongeren,
respiratoire afdeling

UZ Gasthuisberg, мукотим Льовен



История на Муковисцидозата

'Солена целувка'



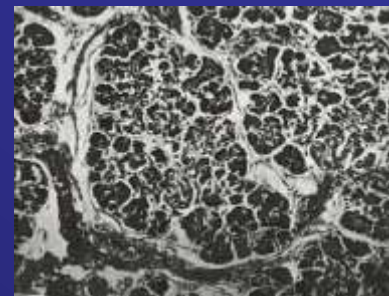
Горко на това дете,
което целунато по
челото е солено. То е
обречено и скоро ще
умре

1938 Андерсън:

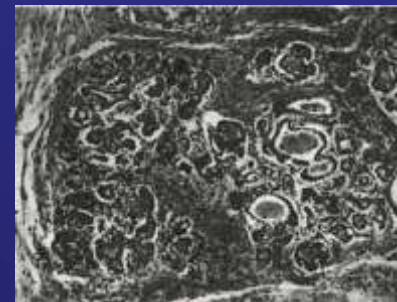


Кистична фиброза на панкреаса: много
малки кисти в панкреаса на малки деца
починали от тежко недохранване

норма



муковисцидоза



История на Муковисцидозата (CF)

1944 деца умиращи от недохранване,
гъст и лепкав секрет в белите дробове

1946 автозомно рецесивно унаследяване

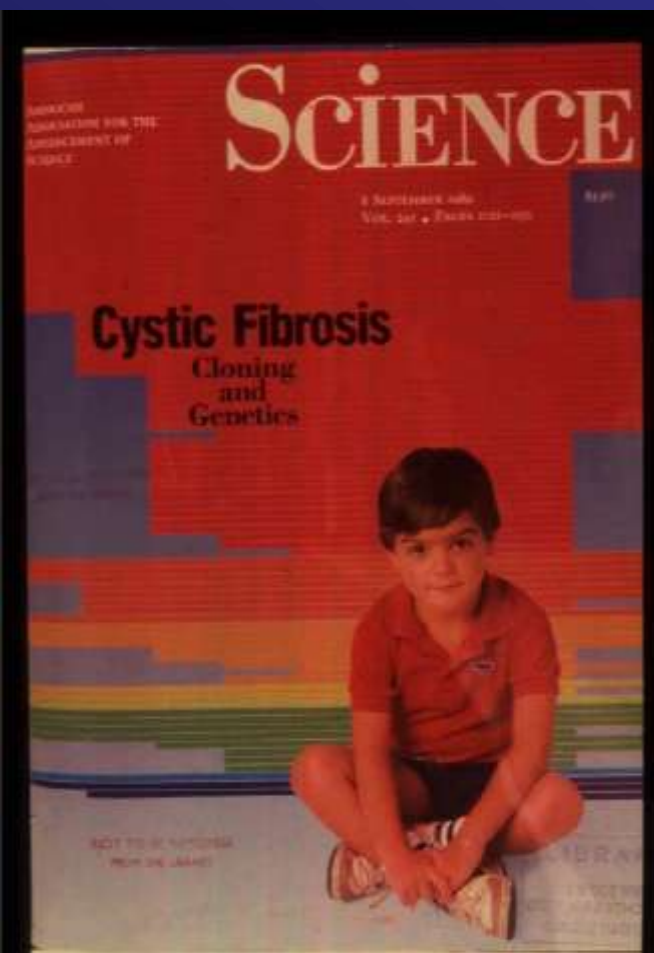
1953 повишена сол в потта

1980 дефект в хлорния транспорт

1985 CF ген на хромозома 7

1989 последователност на CFTR-ген

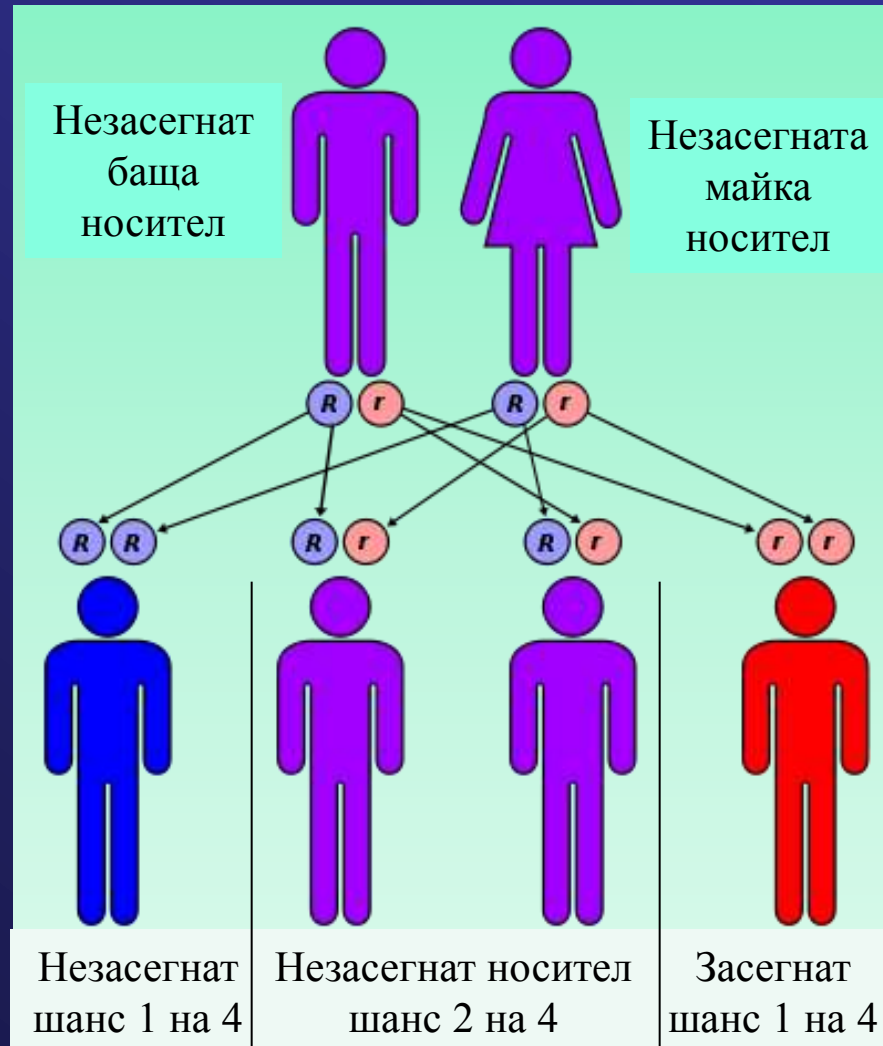
20... нови лечения



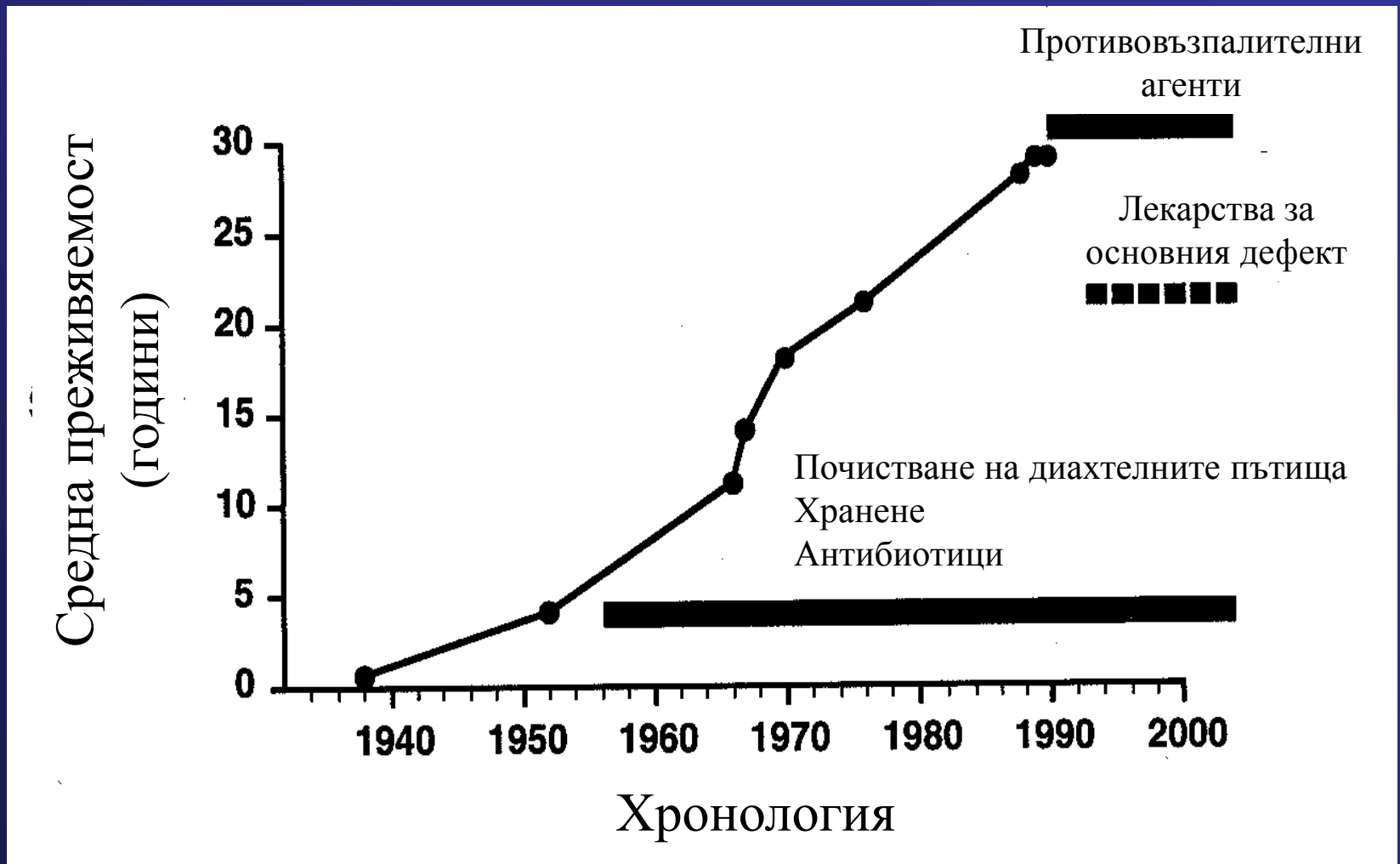
Муковисцидоза

Най-честото
автозомно-рецесивно унаследявано,
'съкращаващо живота'
генетично
заболяване на много системи
при индо-европейското население

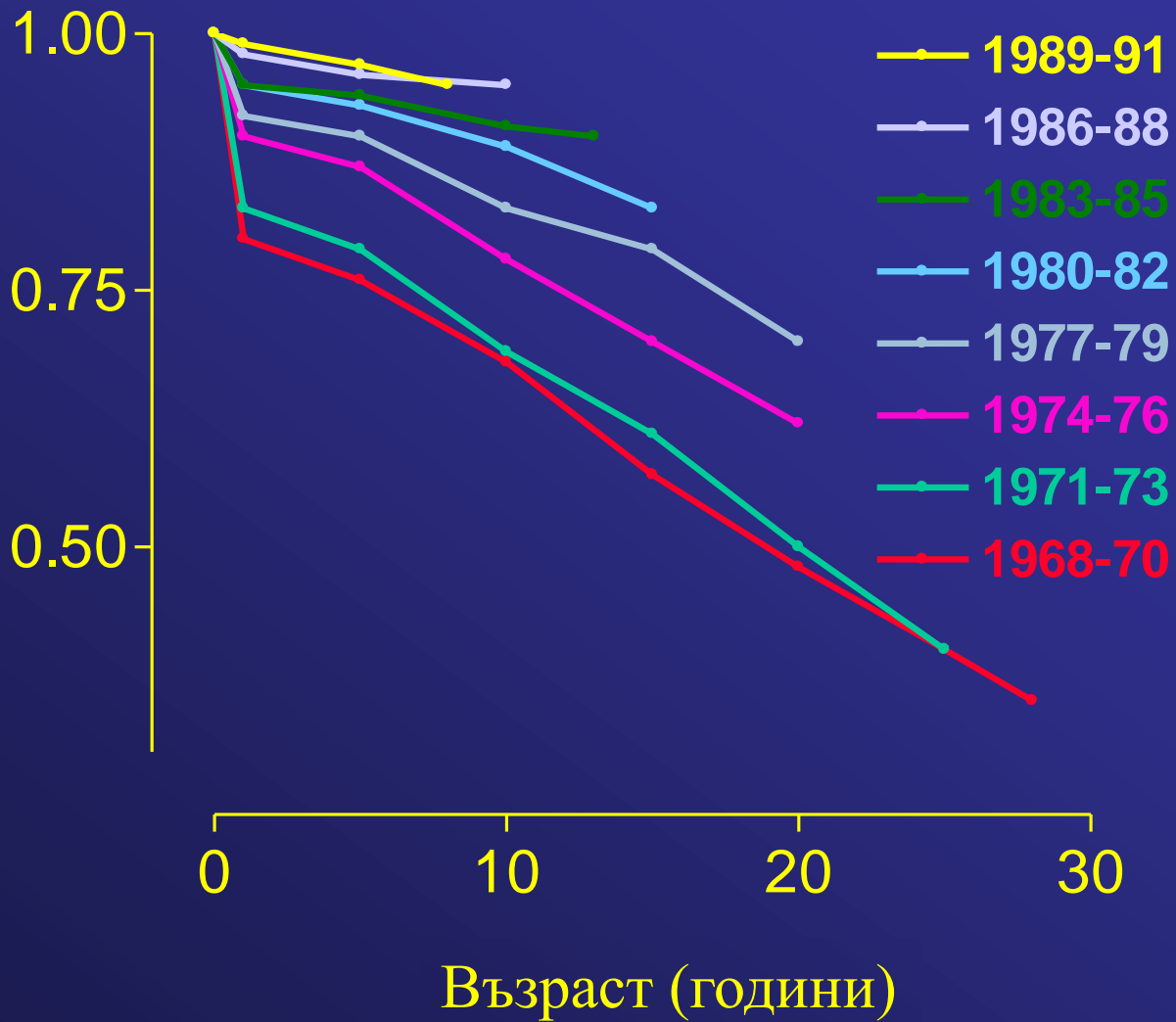
Най-често **автозомно-рецесивно унаследявано**, 'съкращаващо живота', генетично мултисистемно заболяване на индо-европейското население



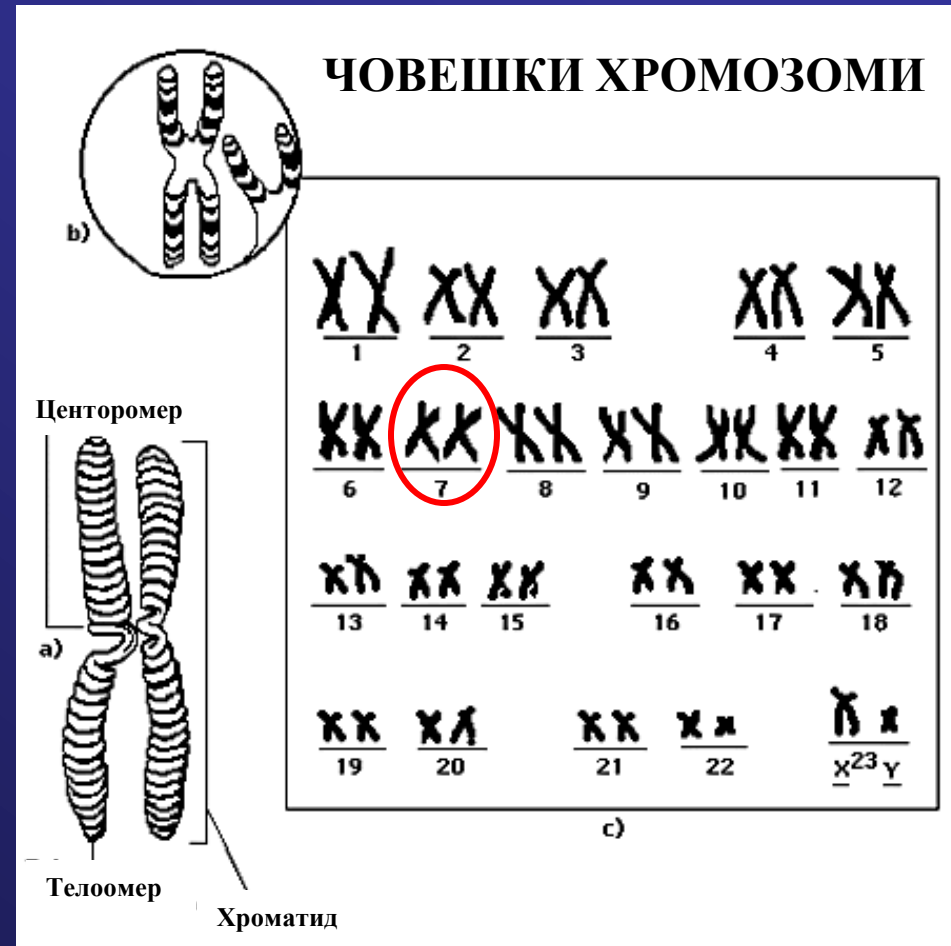
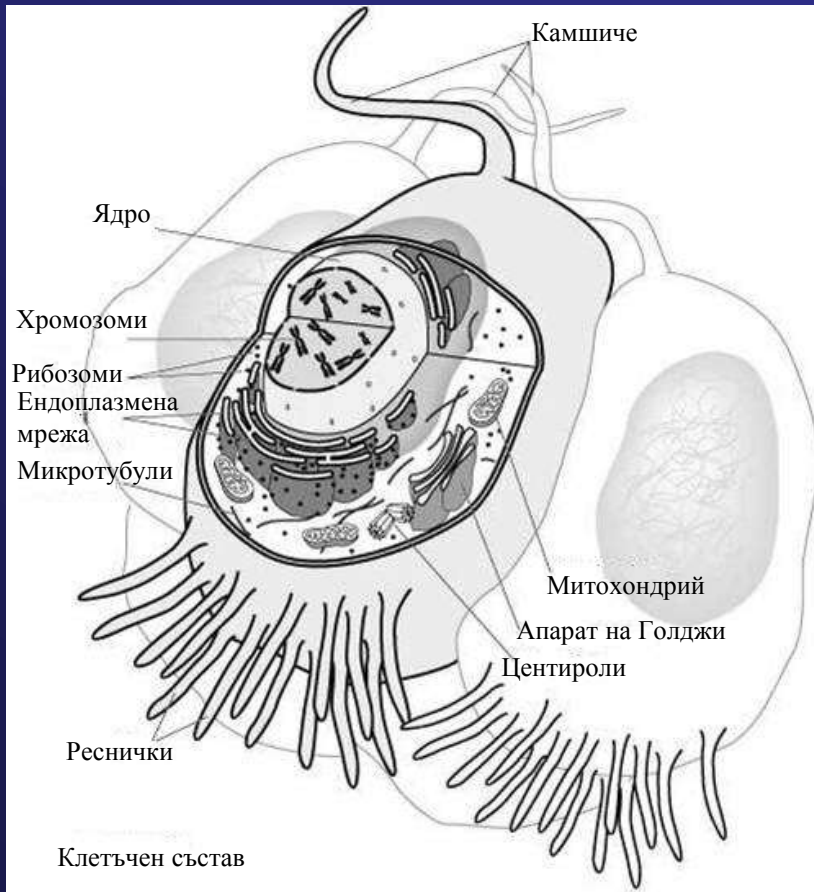
Най-често **автосомно-рецесивно унаследявано**, 'съкращаващо живота', генетично мултисистемно заболяване на индо-европейското население



Относителен дял оцелели

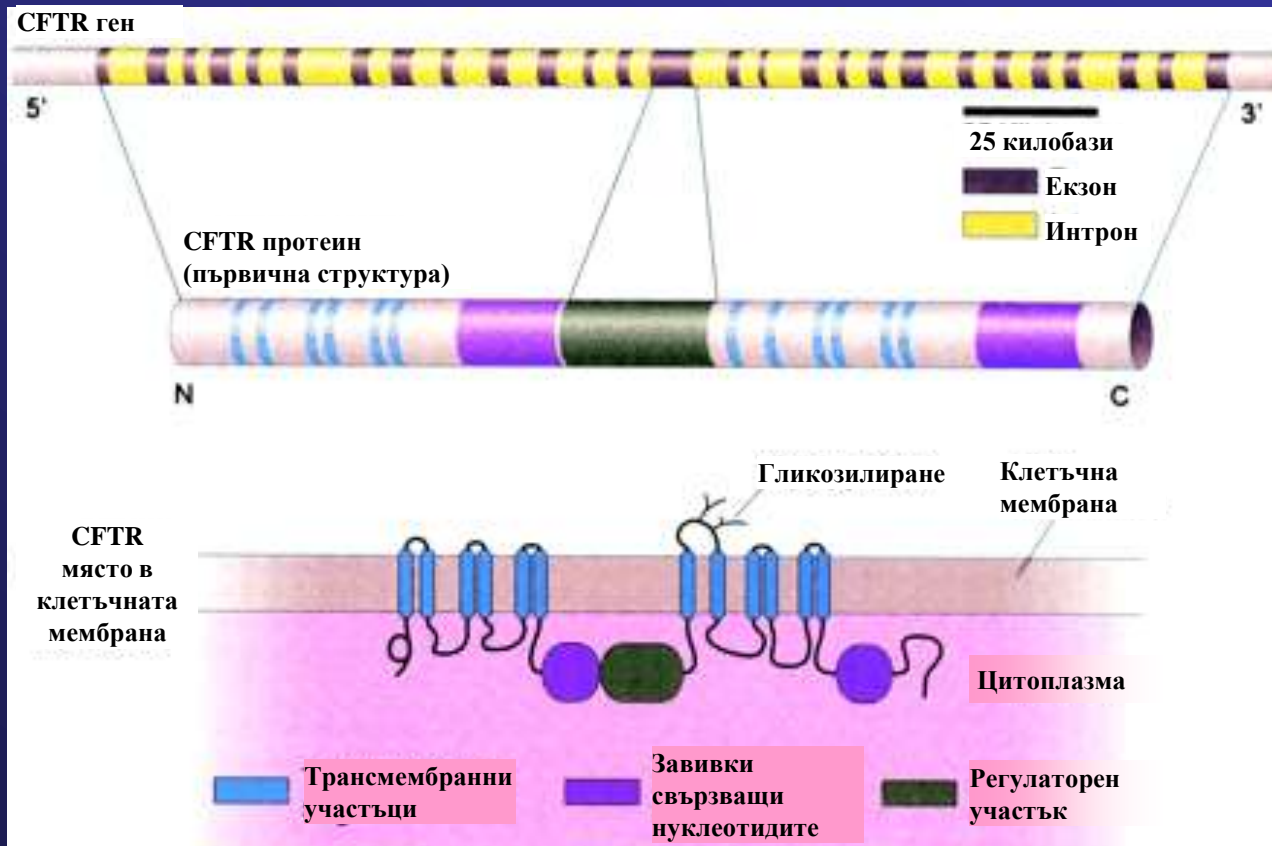


Най-често **автозомно-рецесивно унаследявано**, 'съкращаващо живота', генетично мултисистемно заболяване на индо-европейското население

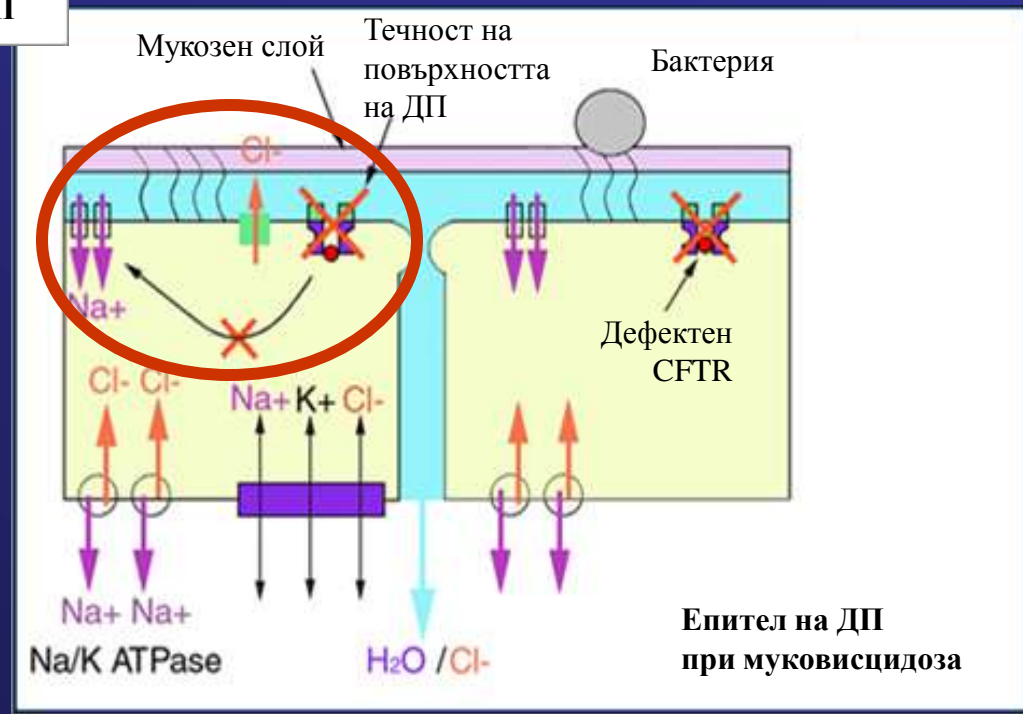
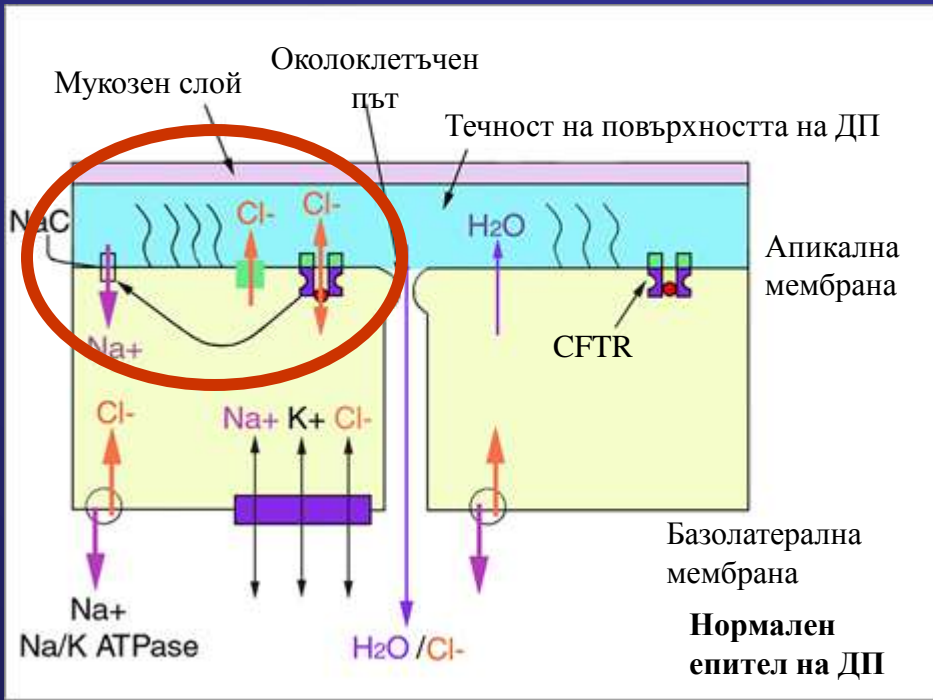


CFTR ген

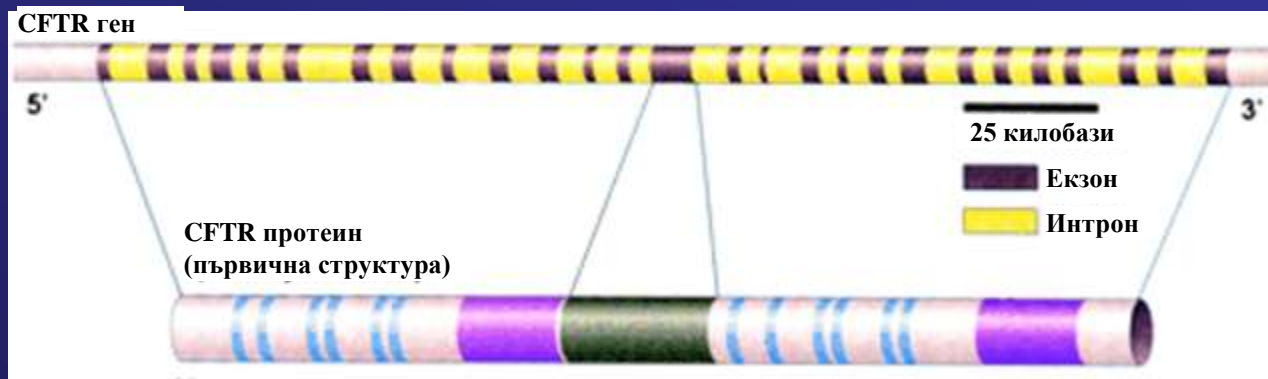
(CF трансмембранен регулаторен протеин)



Gibson, RL, Burns, JL, and Ramsey, BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. AJRCCM 168 (918-951); 2003.



CFTR ген: 250.000 "букви"
> 1500 мутации = "грешки"



60 % $\Delta F508$ - $\Delta F508$ хомозиготи
20 % $\Delta F508$ – друга хетерозиготи
6 % друга – друга
<10% неизвестна

България : 3 най-чести мутации: G542X - $\Delta F508$ – N1303K

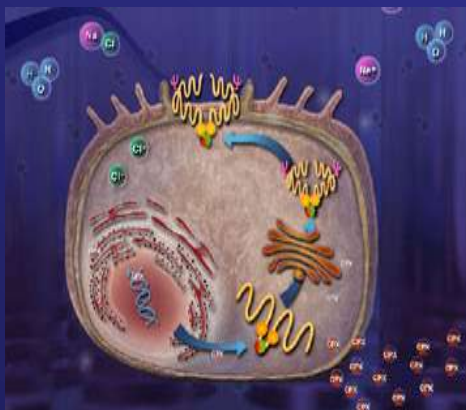
Най-често **автозомно-рецесивно унаследявано**, 'съкращаващо живота', генетично мултисистемно заболяване на индо-европейското население

- ❖ Бели дробове и синуси
- ❖ Стомашно-чревен тракт:
черва, черен дроб и панкреас
- ❖ Репродуктивна система
- ❖ Кости и стави – барабанни пръсти
- ❖ Потни жлези



Муковисцидоза

Нормалната функция на секретиращите жлези е нарушена:



Дефект в CFTR ген



Нарушен транспорт на соли



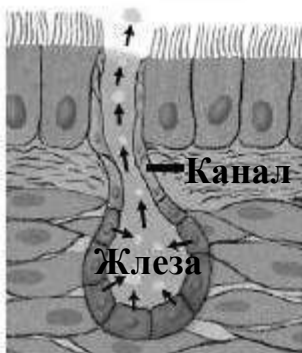
Гъст и лепкав секрет



Гъстия секрет запушва
каналчетата и отворите

Белодробни клетки

Норма



Секретите свободно
излизат на повърхността

Муковисцидоза



Отворът на жлезата е
запушен от мукус

Муковисцидоза

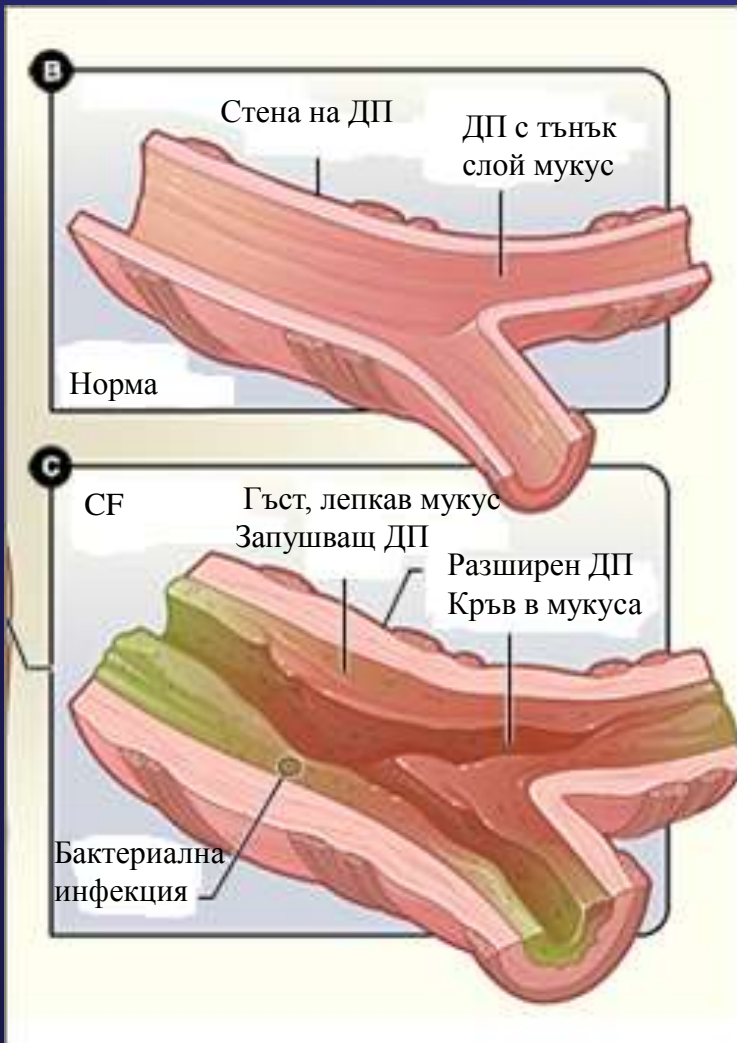
Мултисистемно заболяване

- ❖ **Бели дробове и синуси**
- ❖ **Стомашно-чревен тракт:**
черва, черен дроб и панкреас
- ❖ **Репродуктивна система**
- ❖ **Кости и стави – барабанни пръсти**
- ❖ **Потни жлези**



CF - бял дроб

отговорен за над 95% от заболяемостта и смъртността



гъстият секрет запушва дихателните пътища

↓
инфекция и възпаление

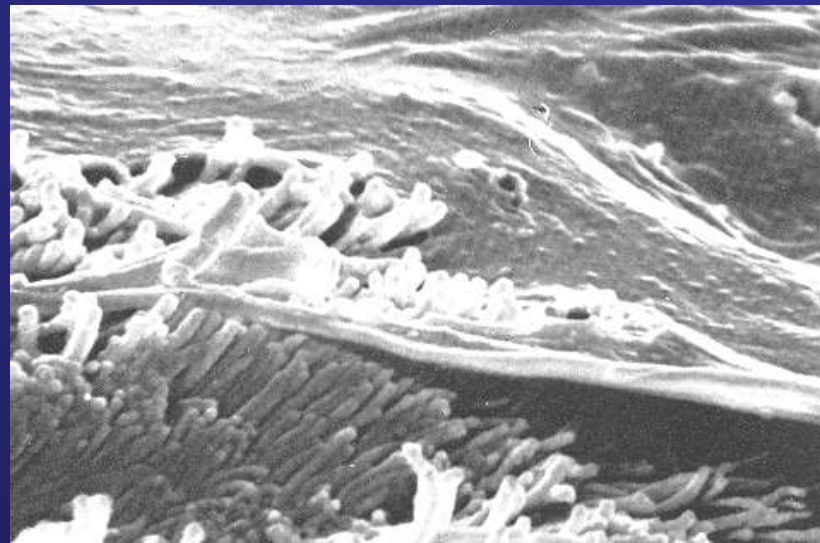
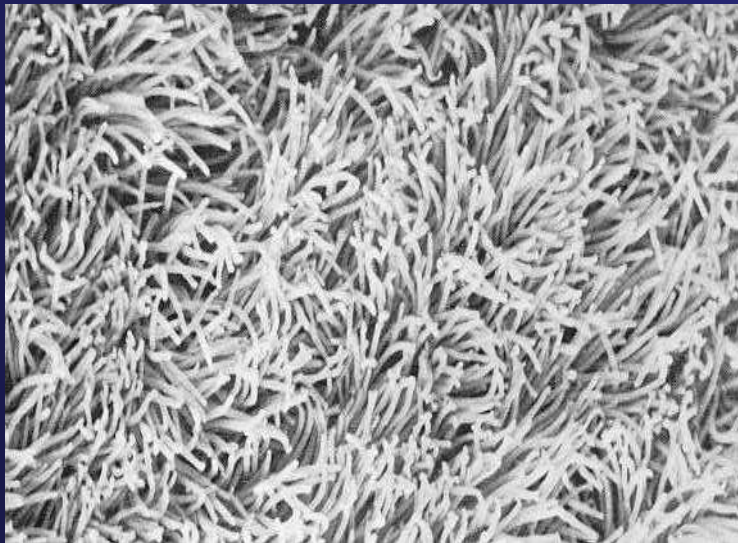
↓
кашлица и образуване на храчки

→
напредване на белодробното заболяване

Здравия бпл дроб

Нормално мукоцилиарно очистване (клирънс)

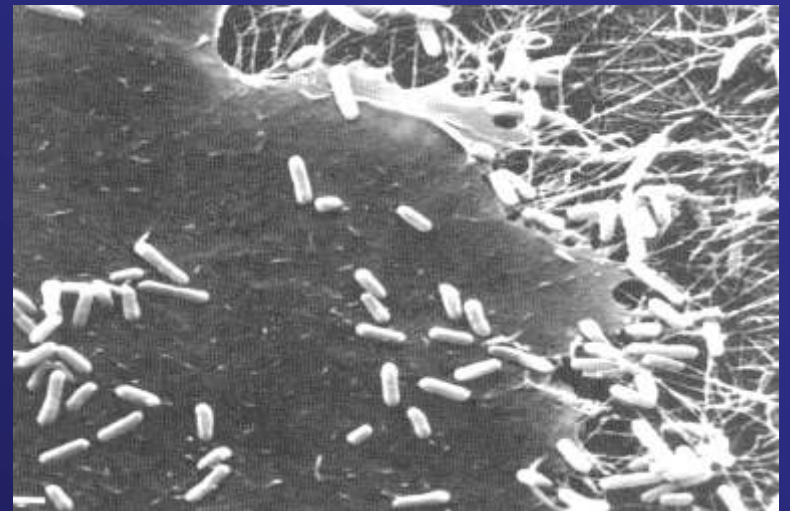
- ❖ Критична височина на тежестта покриваща епитела:
хлорен и натриев канал, оводняване
- ❖ Ресничките се движат свободно
- ❖ Водния секрет (мукус) захваща: частички, бактерии, ..



CF бял дроб: гъст секрет

Недостатъчно мукоцилиарно почистване:

- ❖ Липса на CFTR функция, повишено поглъщане на натрий
- ❖ Загуба на вода от мукусната мембрана, гъст и лепкав секрет
- ❖ Ресничките не се движат свободно
- ❖ Застой на секретите, висок риск от инфекция



CF бял дроб: инфекция

Бактерии:

❖ Нормални долни дихателни пътища = стерилни

❖ ДДП при муковисцидоза =

- остри инфекции или

екзацербации

- хронични инфекции

ДДП = долни дихателни пътища



CF бял дроб: инфекция

Бактерии при муковисцидоза:

❖ *Haemophilus influenzae*



❖ *Staphylococcus Aureus*



❖ *Pseudomonas aeruginosa*



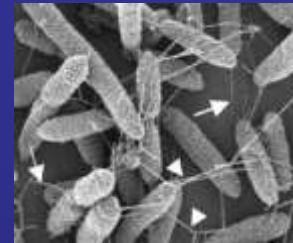
❖ мукоиден *Pseudomonas aeruginosa*



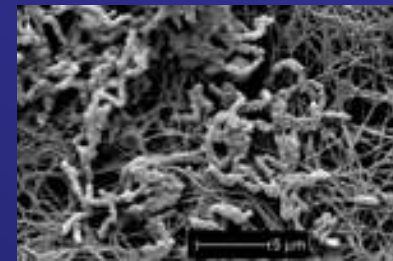
CF бял дроб: инфекция

Бактерии при CF:

❖ *Stenotrophomonas maltophilia*



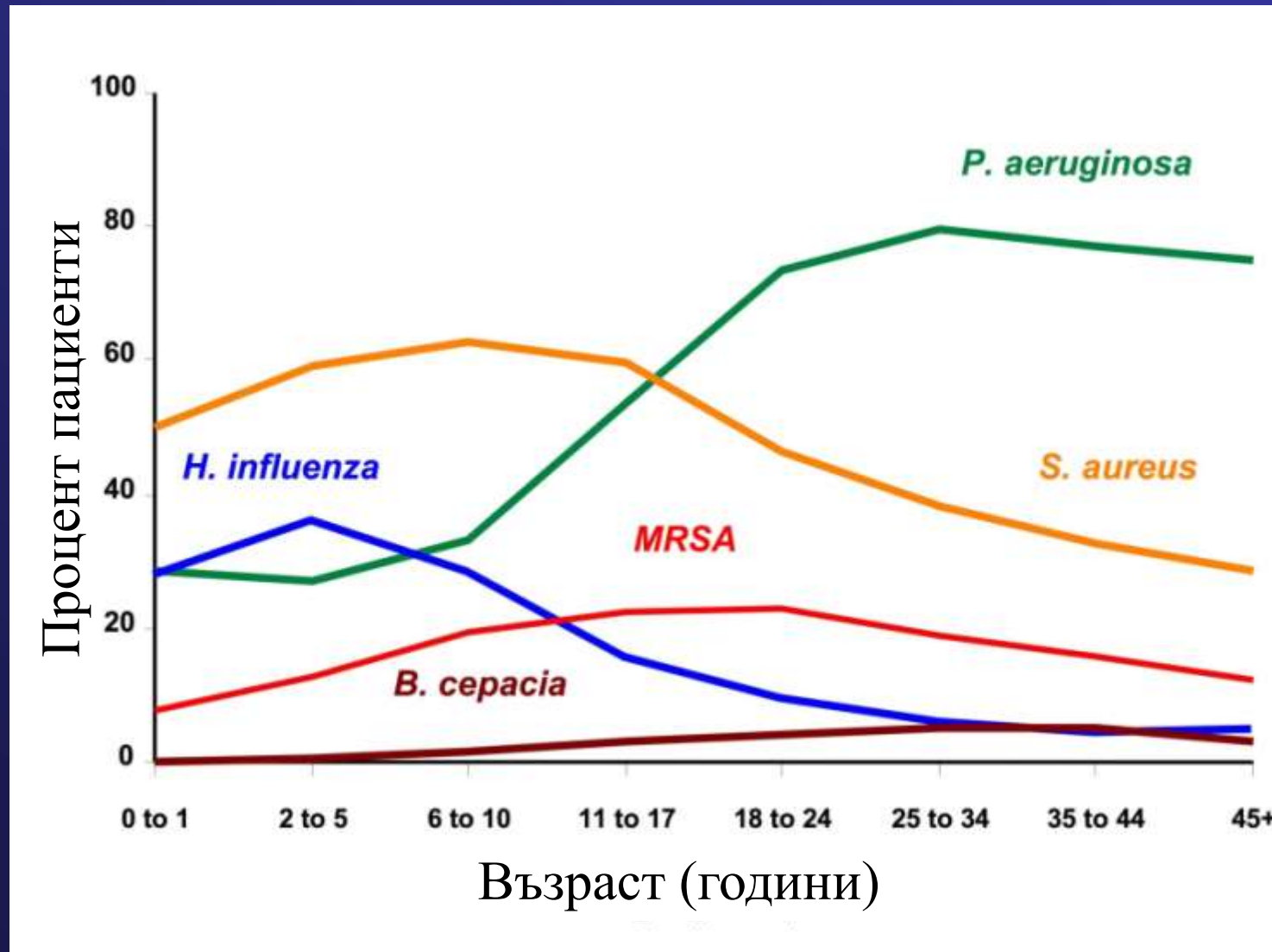
❖ *Achromobacter xylosoxidans*



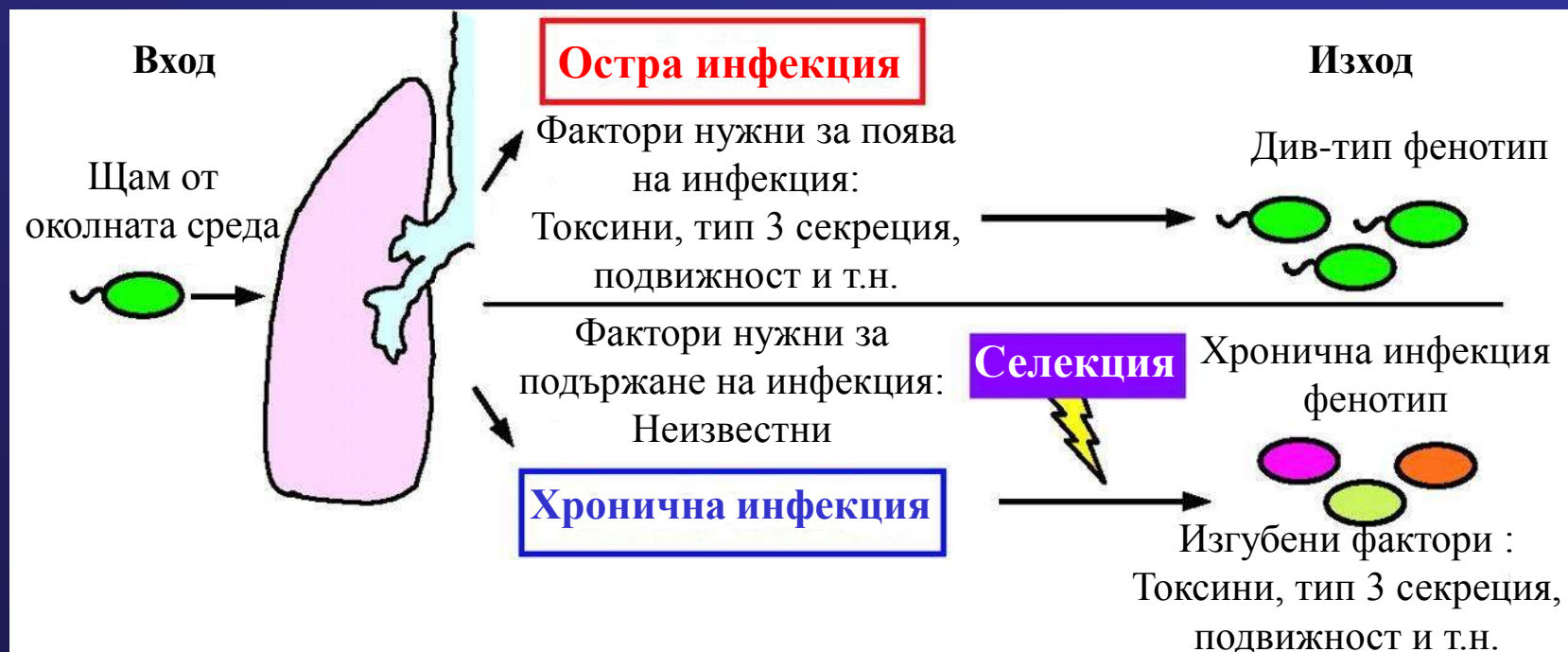
❖ *Burkholderia cepacia* complex: гемовар I до VI



CF бял дроб: инфекция



CF бял дроб: инфекция



Фактори нужни за остра инфекция обикновено са добре познати, докато тези свързани с хронична инфекция не са.

Nguyen D , Singh P K PNAS 2006;103:8305-8306

CF бял дроб: инфекция

Вируси

Причина за много респираторни инфекции
(настинка) понякога инфекция на ДДП (RSV)
= пусков момент за бактериална инфекция

CF бял дроб: инфекция

Гъби

❖ Инфекция:

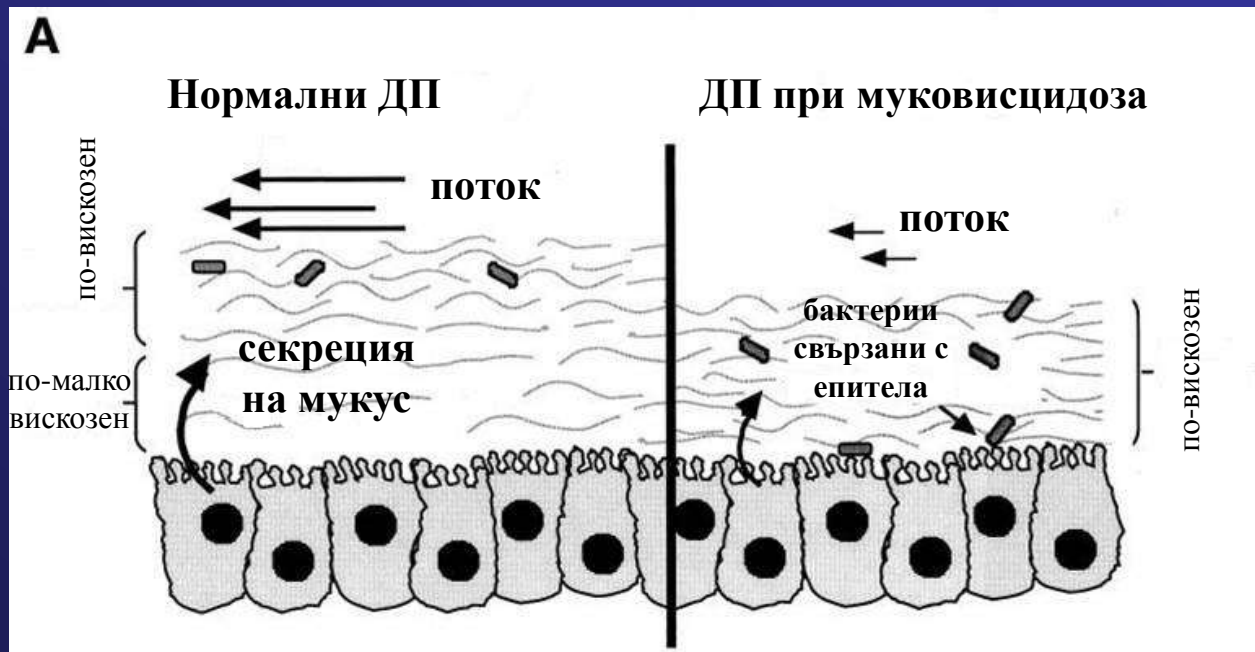
aspergillus – candida – scedosporium

❖ Алергична реакция :

Aspergillus fumigatus : ABPA

(алергична бронхопулмонална аспергилоза)

CF бял дроб: възпаление



CF бял дроб: инфекция - възпаление

Увреда на дихателниет пътища:

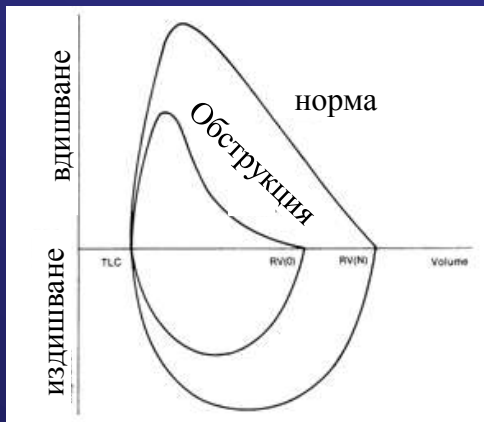
- Бактерии
- Възпаление

- ⇒ бронхиектазии
- ⇒ инфектирани кисти
- ⇒ фиброза

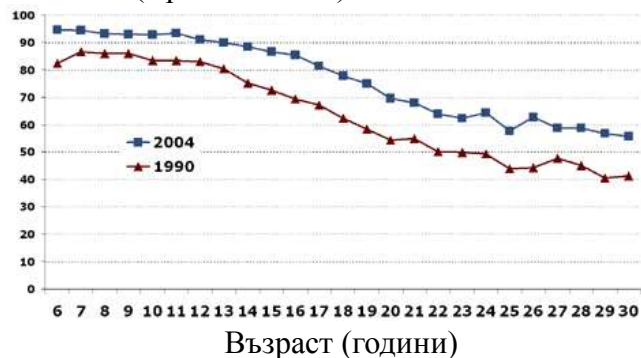


CF бял дроб: техническа оценка

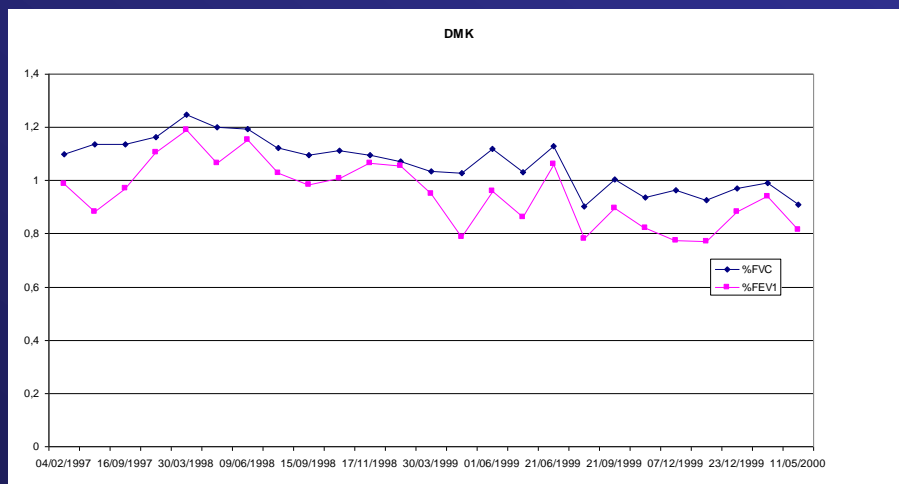
Белодробна функция



Функция на белия дроб при пациенти с муковисцидоза на възраст от 6 до 30 години (Средно ФЕО1) 1990 и 2004



Data: Patient Registry Annual Data Report (Cystic Fibrosis Foundation 2005) and Personal Communication with Hebe Quinton, Dartmouth Hitchcock Medical Center, 2006. FEV1 means forced expiratory volume over one second on a spirometry test. Source: McCarthy and Leatherman, Performance Snapshots, 2006. www.cmfwf.org/snapshots



CF бял дроб: техническа оценка

Рентген:

- * остър проблем
- * периодично
(6 мес.)

Скенер:

- * детайлно
- * бронхиектазии

Здрав бял дроб

Рентген



Бронхиектазии при муковисцидоза

Рентген



Скенер



Скенер



CF бял дроб: техническа оценка

Изследване на храчка – гърлен секрет

Бронхоскопия при нужда:

- * продължаваща инфекция
- * абнормна рентгенография (инфилтрат, ателектаза)
- * кръв в храчките



CF лечение

очистване на мукуса

Ежедневна **респираторна физиотерапия** е
изключително важна

Цел :

- ❖ подобрява транспорта на секрет и очистването на мукуса
- ❖ подобрява вентилацията
- ❖ подобрява общото състояние



CF лечение очистване на мукуса

Небулизация: втечняване на мукуса

Mesna или acetylcysteine , 1-2x/дн.



Хипертоничен разтвор, 1-2x/дн.



Dornase alfa (Pulmozyme®), 1x/дн. - ≥5 години



CF лечение

антибиотици

- * свободната употреба подобрява преживяемостта
- * начало при увеличаващи се симптоми:
 - кашлица – повече храчки
- * наблюдение и ранно откриване, чести посявки

CF лечение

антибиотици

- ❖ CF пациентите се нуждаят от по-високи дози
- ❖ Остра екзацербация: продължително, 14 дни
- ❖ Хронична инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*):
продължително (небулизирани) антибиотици
- ❖ Пер ос – инхалаторно - интравенозно

CF лечение

антибиотици

Орални антибиотици

Amoxicillin

Amoxicillin/clavulanic acid

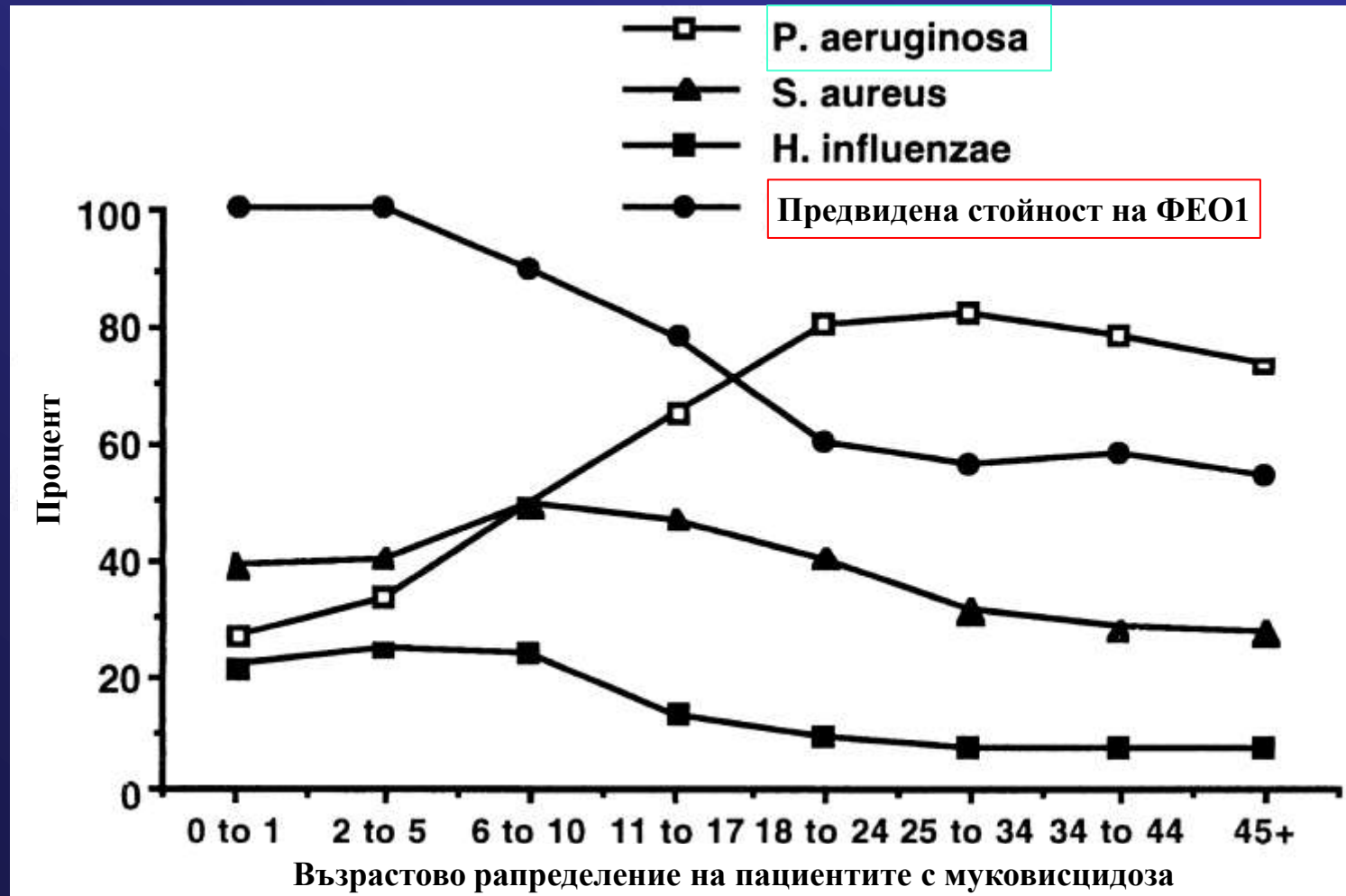
(Flu)cloxacillin (хронично лечение?)

Ciprofloxacin

Co-trimoxazole



CF бял дроб - лечение: *Pseudomonas aeruginosa*



CF бял дроб - лечение:

**Pseudomonas aeruginosa: първа или остра
инфекция**

Нужда от агресивно антибиотично лечение на
инфекцията с Pseudomonas в опит да се отстрани
първоначалната инфекция:

(1) Пер ос ciprofloxacin + инхалаторно colistin или
tobramycin

(2) Венозни антибиотици за 14 - 21 дни (екзацербация)

CF бял дроб - лечение:

Pseudomonas aeruginosa: хронична инфекция

Хронично инхалиране:

Tobramycin (Tobi[®], 300 mg), 2x/дн,

28 дена / 28 дена пауза

Colomycin или colistimethate, 2x2 mlj U/дн.

Сух прах за инхалиране: colomycin, ...

CF бял дроб - лечение

противовъзпалителни медикаменти

* **Стероиди пер ос**

подобрене във ФЕО1 и намаление на честотата на екзацербации

но много странични ефекти: изоставане на растежа, катаракта,
остеопороза, нарушен глюкозен толеранс ...

Показание:

Алергична Вронхо-пулмонална Аспергилоза

* **Инхалаторни стероиди**

няма данни от контролирани проучвания

показание: астма

CF бял дроб - лечение

противовъзпалителни медикаменти

Други противовъзпалителни

* НСПВС: ibuprofen

* Azithromycin

<40 kg, 250 mg 3x/седмично

>40 kg, 500 mg 3x/седмично

Ефекти:



ФЕО1 (3-7%) и ФВК

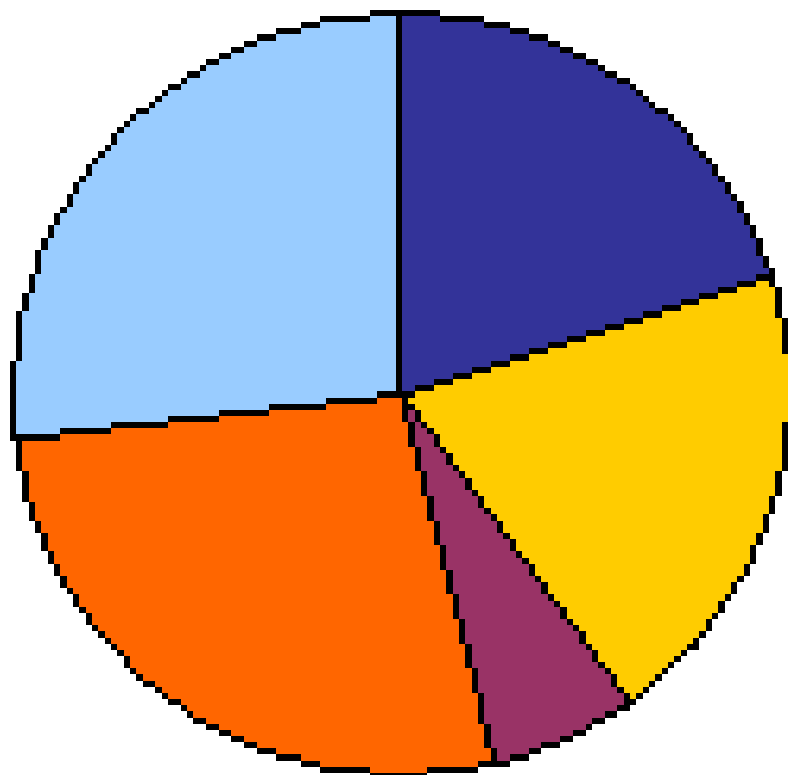


употреба на венозни антибиотици



Качеството на живот

CF бял дроб - лечение



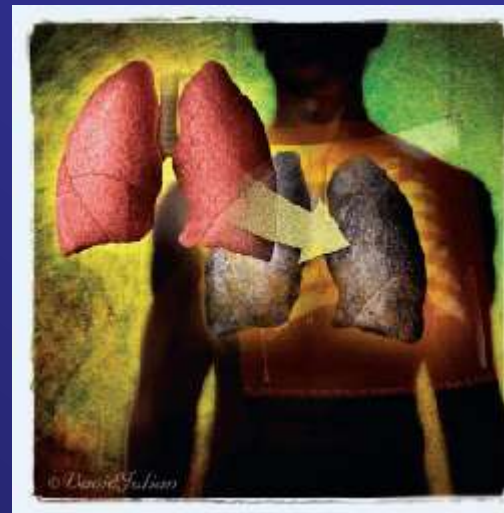
- Муколитици
- Терапия за йонните канали
- Противовъзпалителни
- Ензими
- Антибиотици

и НЕ ТЮТЮНОПУШЕНЕ !!

CF бял дроб - лечение

Белодробна трансплантация

Бъдещи терапии



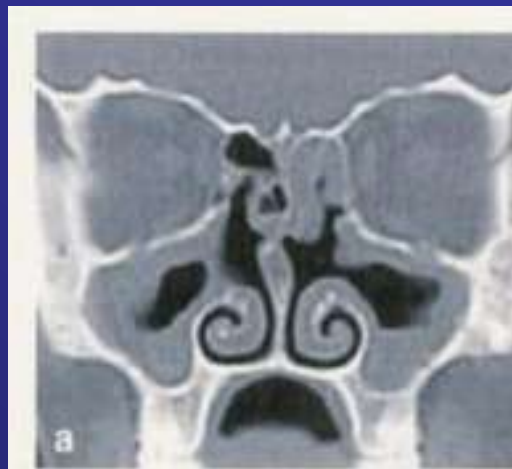
CF бял дроб - усложнение

- ❖ Бронхиектазии и бронхиална киста
- ❖ Кръвохрак
- ❖ Алергична бронхопулмонална аспергилоза (АВРА)
- ❖ Пневмоторакс
- ❖ Ателектази
- ❖ Дихателна недостаъчност:

хипоксемия и кор пулмонале

CF горни дихателни пътища

❖ Хроничен синусит



❖ Назални полипи 20-40% от CF пациенти



СГ горни ДП: лечение

❖ Промивки



❖ Назални кортикостероиди



Дневна дихателна грижа

Дихателна гимнастика и дренаж

2 x / дневно

Инхалации

Очистване на мукуса: 2 x / дневно

Дневна дихателна грижа

Дихателна гимнастика и дренаж

2 x / дневно

Инхалации

Очистване на мукуса: 2 x / дневно

Антибиотици: 2x/ дневно

Почистване на носа

2 x / дневно



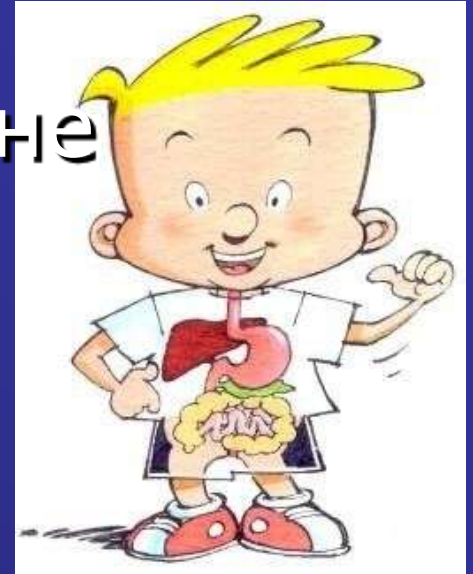
Антибиотици :

свободна употреба

Муковисцидоза

Мултисистемно заболяване

- ❖ Бели дробове и синуси
- ❖ **Стомашно-чревен тракт:**
черва, черен дроб и панкреас
- ❖ Репродуктивна система
- ❖ Кости и стави – барабанни пръсти
- ❖ Потни жлези



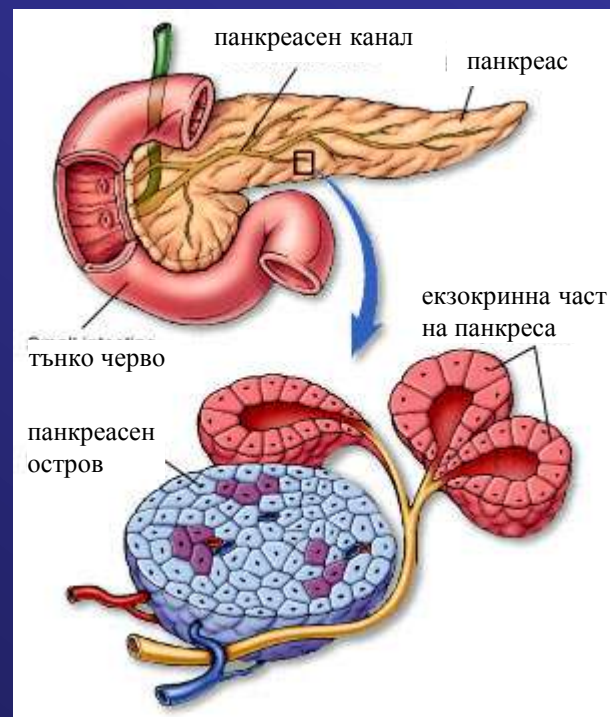


Панкреас

85% панкреасна недостатъчност (DF508)

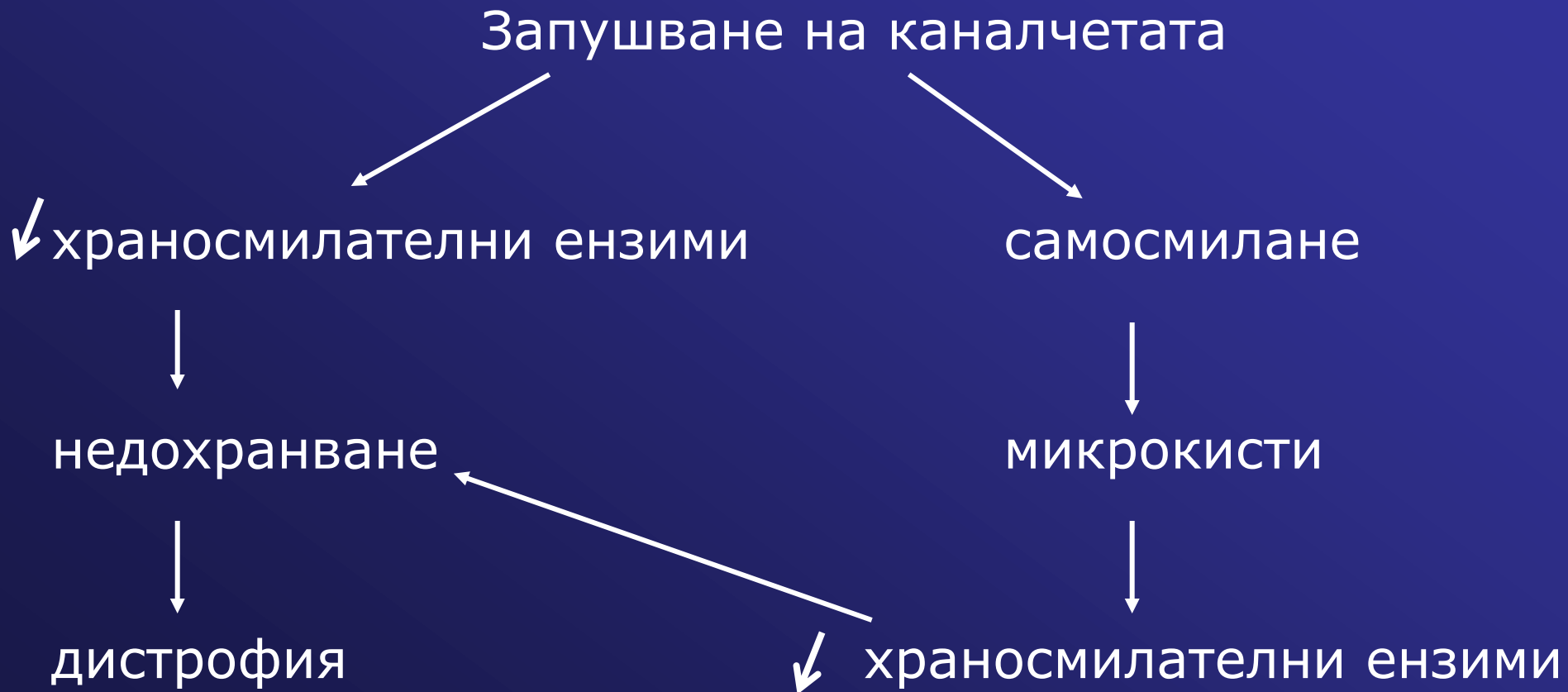
10 да 15% запазена функция

- * Екзокринна функция
храносмилателни ензими
- * Ендокринна функция
инсулин



Екзокринна панкреасна недостатъчност

Патогенеза



Екзокринна панкреасна недостатъчност

СИМТОМИ

- ❖ Неусвояване на липиди (липса на липаза)
изпражнения: често – обилно – мастни капки
- ❖ Неусвояване на белтъци (липса на протеаза)
изпражнения: зловонни
- ❖ Неусвояване на въглехидрати (липса на амилаза)
кормена болка и флатуленцип

Екзокринна панкреасна недостатъчност

СИМТОМИ

Малнутриция

- ❖ бебета : много гладни
- ❖ задръжка на тегло или загуба на тегло
- ❖ закъснял пубертет, забавен растеж
- ❖ закъсняло менархе
- ❖ дефицит на витамини А, D, Е, К

Екзокринна панкреасна недостатъчност

диагноза

- ❖ Клинични симптоми
- ❖ Събиране на изпражнения 3 дни (норма: 3–5 gr мазнини/дн)
 - + хранителна анамнеза
 - = диагностичо - проследяване
- ❖ Фекална елзатаза – от изпражнения
 - = диагностична

Екзокринна панкреасна недостатъчност

лечение

Панкреасни ензими (Creon®):

= липаза, протеаза и амилаза

= малки обвити микросфери



- с всяко ядене (*по време на ядене*)

- без странични ефекти

- дозата зависи от индивидуалното усвояване

- иделано рН=7:

понякога има нужда от инхибитори на

протонната помпа

Екзокринна панкреасна недостатъчност

лечение

Хиперкалорична диета: + 30% !!

Високо калориен прием = много мазнини (35 – 40% RDA)

3 основни хранения и 3 закуски



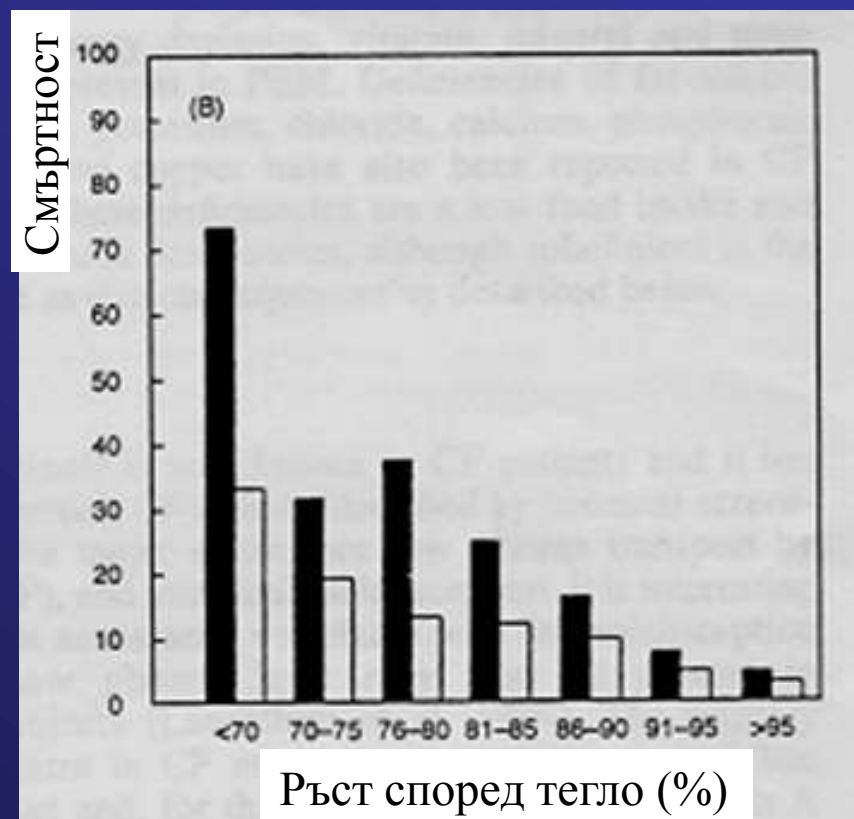
Екзокринна панкреасна недостатъчност

лечение

Хиперкалорична диета: + 30% !!

При недобър тегловен прираст:

енергийни напитки
ентерално хранене
(гастростома)



Екзокринна панкреасна недостатъчност

лечение

Мастноразтворими витамини !!

- ❖ Витамин А (retinol acetate) : 2500 IU – 10000 IU
- ❖ Витамин D (dihydroxycholecalciferol): 400 IU – 1000 IU
- ❖ Витамин Е (alfa tocoferol): 100 IU – 200 IU
- ❖ Витамин К (menadione bisulfiet): 1 mg



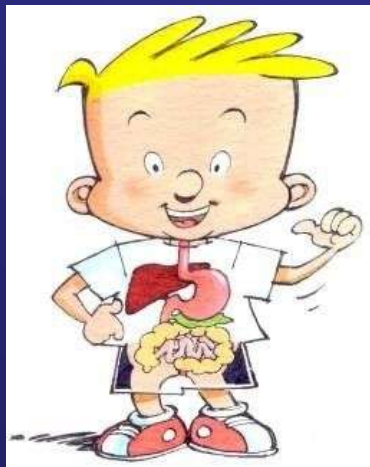
да не се забравят ензимите!!

Допълнително сол!!

Бебета < 1 година

Температура

Горещо лято



Чревна непроходимост

Неонатален мекониум илеус (МІЕ)

= запушване от дехидратирания мекониум при раждане

повръща жлъчка – без изпражненния (<24h) – отпуснат корем

90% от децата с МІЕ се диагностицира муковисцидоза

Възможни усложнения:

хипоплазия на дебелото черво

малротация и / или перфорация на червото

Чревна непроходимост

Синдром на дисталната чревна обструкция (DIOS)

= запушване на червото, на прехода между
тънко и дебело черво

воден транспорт



обезводнени изпражнения

екзокринна панкреасна недостатъчност



изпражнения с много масти

ЗАТЛАЧВАНЕ



хипокалорична, диета без фибри

Чревна непроходимост

Синдром на дисталната чревна обструкция (DIOS)

Симптоми:

- ❖ колика
- ❖ чести изпражнения
- ❖ обилна диария
- ❖ палпируема маса в долен десен квадрант на корема

Истинска обструкция:

- ❖ Болезнено раздут корем
- ❖ повръщане
- ❖ без изпражнения

Чревна непроходимост

лечение

остра фаза:

(повторни) клизми и лаксативни
понякога хирургия
заместване с течности

хронично лечение:

повиши дозата на ензимите
добави фибри
повече течности



Чернодробно заболяване при муковисцидоза

Остава загатка : не е ясно защо някои хора с муковисцидоза развиват чернодробно заболяване, а други не

Първичния дефект на хлорния канал води до *дехидратирани, сгъстени секрети* които затлачват и запушват интрахепаталните жлъчни пътища даващи начало на прогресираща перипортална фиброза

Чернодробно заболяване при муковисцидоза

лечение

- ❖ Жълтеница при бебетата и неонатална холестаза
- ❖ Първоначално е без симптоми
- ❖ Абнормни показатели на чернодробните тестове
- ❖ Хепатомегалия
- ❖ Портална хипертония
- ❖ Варици на хранопровода
- ❖ Засягане на жлъчни пътища – жлъчни камани

Чернодробно заболяване при муковисцидоза

лечение

- ❖ предимно подкрепящо
- ❖ лекарства: ursodeoxycholic acid, 20 mg/кг./дн.
- ❖ лечение на портална хипертония – варици на хранопровода
- ❖ трансплантация на черен дроб

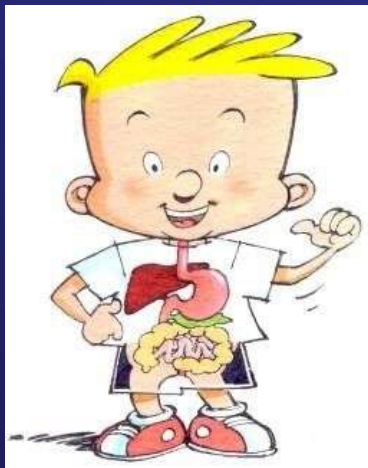


Гастроезофагеален рефлукс

Ако респираторните симптоми не отговарят на
максимална терапия

изключи гастро-езофагеален рефлукс

Захарен диабет свързан с муковисцидоза (CFRDM)



Белези по панкреас

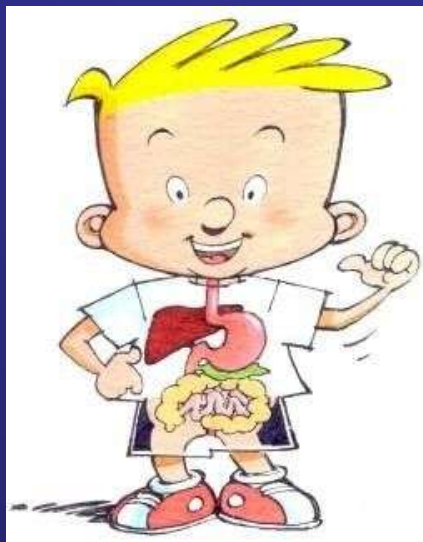


Увреда на клетките произвеждащи
инсулин

Тест с глюкозно натоварване:
лечение : инсулин

Дневна гастро-интестинална грижа

120 до 140 % калории:
6 хранения



Сол

Панкреасни ензими



Витамини А, D, E, К

Дневна гастро-интестинална грижа

120 до 140 % калории:
6 хранения



Сол



Инсулин

Панкреасни ензими



Ursodeoxycholic acid



Витамини А, D, E, К

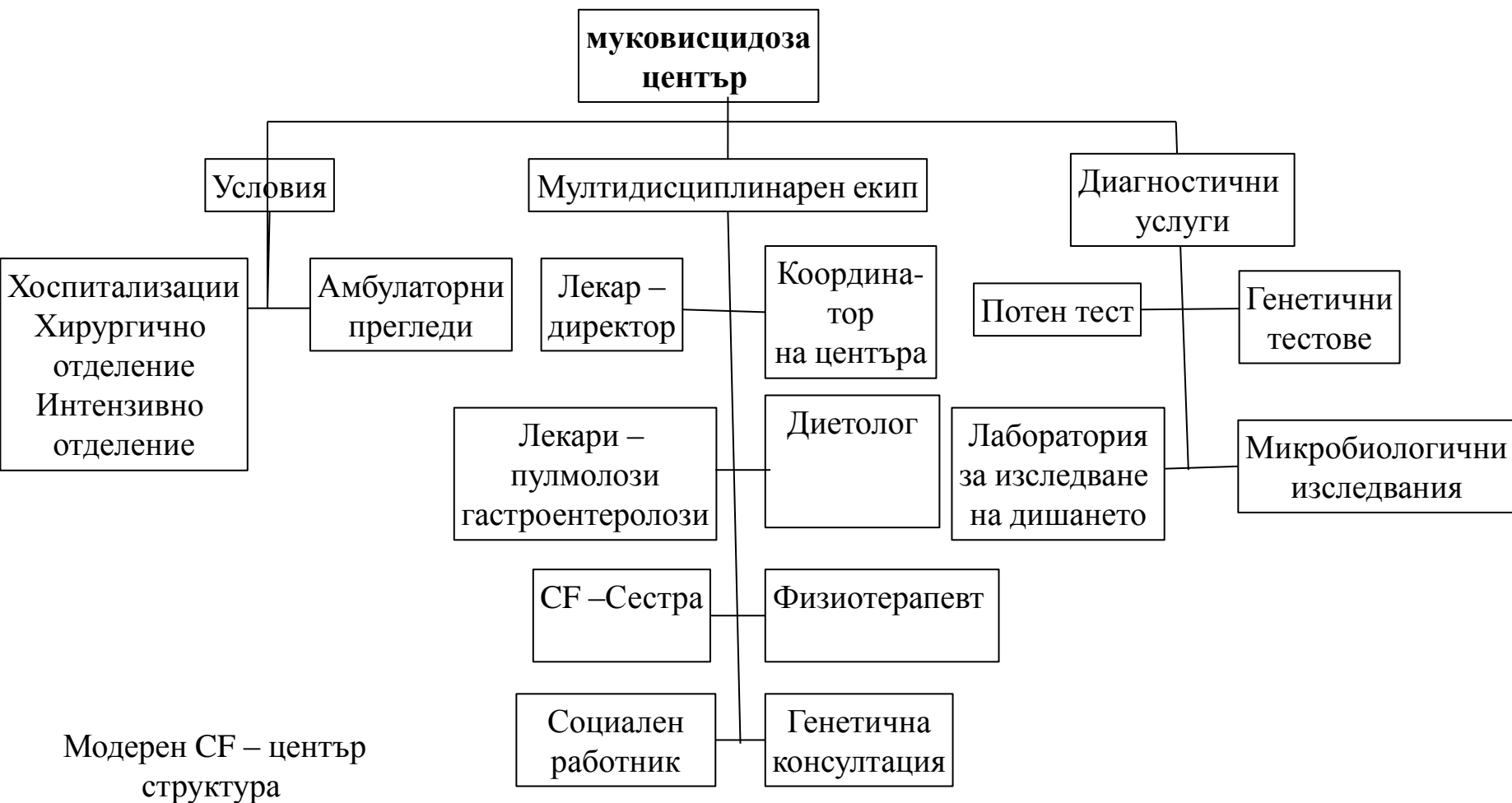


Антирефлуксна терапия



Лаксативи

CF-грижа в център



3 месечни консултации:

- ❖ Лекар: клиничен преглед тегло / ръст
 - ❖ Диетолог
 - ❖ Физиотерапевт
 - ❖ Психолог
 - ❖ Социален работник
-
- ❖ Микробиология (3 мес.)
 - ❖ Рентген (6 мес.) или КАТ (2 год.) на белите дробове
 - ❖ Белодробна функция (3 мес.)
 - ❖ Кръвни изследвания (6 мес.)
 - ❖ Ехография на черен дроб (1 год.)

Болнично лечение

Домашна интравенозна терапия

