

ferens (CBAVD) a je jako nejkonstantnější znak CF zodpovědná za infertilitu u 98 % takto nemocných mužů. K dalším běžným projevům CF patří gastroezofageální reflux, metabolická kostní nemoc a snížená fertilita u žen.

K potvrzení diagnózy CF využíváme potní test se stanovením koncentrace chloridů (patologické hodnoty jsou > 60 mmol/l, hraniční 30–60 mmol/l) a molekulárně genetické vyšetření mutací genu *CFTR*. Dosud spíše experimentálně lze měřit transepiteliální potenciály nosní či rektální sliznice a funkci *CFTR* proteinu (chloridovou sekreci) lze vizualizovat pomocí bobtnání intestinálních organoidů (sférické útvary vytvořené z biotických vzorků rektální sliznice). Pankreatickou insuficienci ověřujeme vyšetřením elastázy-1 ve vzorku stolice (patologické hodnoty jsou < 100 µg/g, hraniční 100–200 µg/g).

Tradiční léčebné přístupy u CF zahrnovaly péči o průchodnost dýchacích cest, terapii infekce dýchacích cest a péči o stav výživy. Péče o průchodnost dýchacích cest spočívá v aplikaci mukoaktivních léků (preferován je inhalační přístup) a respirační fyzioterapii, antibiotická terapie infekce dýchacích cest je využívána k eradikaci patogenů, léčbě plicních exacerbací a chronické supresní léčbě. Další manifestace CF v sinopulmonální oblasti (chronická rinosinitida, obstrukční ventilační porucha, respirační insuficience, alergická bronchopulmonální aspergilóza, pneumotoraxy a hemoptýzy) se léčí obvyklými postupy včetně transplantace plic.

Léčba pankreatické insuficience a malnutrice zahrnuje substituci pankreatickými enzymy, suplementaci vitaminy A, D, E a K a nutriční podporu. Energetický příjem je běžně 120–150 % normy (vysokokalorická strava). Nutná je suplementace NaCl. DIOS je třeba léčit zvýšením dávků pankreatické substituce, mukolytiky a osmotickými laxancií a pokud se rozvine ileus, tak i resekčním výkonem. U CFRD podáváme insulin, u hepatobiliárního postižení kyselinu ursodeoxycholovou. Terapie dalších mimoplicních projevů CF (ascites, krvácení z jícnových varixů, pankreatitidy, gastroezofageální reflux, osteoporóza a infertilita) opět zahrnuje běžné postupy.

Z uvedeného vyplývá, že péče o nemocné CF je komplexní, zajišťovaná ve specializovaných centrech multidisciplinárním týmem. V ČR taková centra pracují při fakultních nemocnicích v Praze Motole, Brně Bohunicích, Olomouci, Hradci Králové a Plzni (1, 2).

Tab. 1. Třídy mutací genu *CFTR*

Třída	Porucha <i>CFTR</i> proteinu	Příklady mutací (výskyt v ČR)
I a	Porucha syntézy mRNA	dele2,3 (5,8 %), 1898+1G>A (1,4 %), 2143delT (0,9 %), 574delA (0,4 %), 621+1G>T (0,4 %), 2184insA (0,4 %), 3141del9 (0,4 %)
I b	Porucha syntézy proteinu	G542X (2,0 %), W1282X (0,6 %), R553X (0,5 %), Y122X (0,3 %), R1162X (0,3 %)
II	Porucha nitrobuňčného transportu a zpracování	F508del (67,4 %), N1303K (2,4 %), I336K (0,6 %), S945L (0,5 %)
III	Porucha aktivace	G551D (2,9 %)
IV	Snížená vodivost	R347P (0,9 %), D1152H (0,3 %)*, R117H*
V	Snížená syntéza	3849+10kbC>T (1,7 %), 3272-26A>G (0,7 %), 2789+5G>A (0,5 %), IVS8-5T*
VI	Snížená stabilita	4279insA

*mutace s variabilním klinickým dopadem

Mutace genu *CFTR*

Variety genu *CFTR* se známým klinickým dopadem jsou sumarizovány v databázi CFTR2 (www.cftr2.org). Poslední aktualizace této databáze ze září 2024 zahrnuje 1 167 variant. Mezi nimi je 1 085 variant, které vyvolávají CF („CF-causing“), 55 variant s variabilním klinickým dopadem a 27 variant, které CF nezpůsobují. Existují i další databáze, např. Cystic Fibrosis Mutation Database (www.genet.sickkids.on.ca), která aktuálně obsahuje 2121 mutací genu *CFTR*, zde však u řady mutací dosud není klinický dopad jednoznačně určen.

Novinkou posledních let je klasifikace mutací genu *CFTR* do tříd podle dopadu na množství a funkci proteinu *CFTR*. Do tříd I až III patří tzv. těžké mutace, které vyvolávají klasický obraz onemocnění CF. Naproti tomu mutace tříd IV až VI bývají spojeny s mírnějšími, tzv. atypickými formami onemocnění CF. V případě těžkých mutací se *CFTR* protein netvoří žádný nebo jen v minimálním množství (< 5 % obvyklého množství). Tito nemocní mají plně rozvinutý obraz onemocnění CF s patologickými hodnotami chloridů v potu, bronchiektáziemi, pankreatickou insuficiencí, mužskou neplodností a často i hepatopatií a diabetem. Nosiči alespoň jedné mírné mutace mají větší produkci proteinu *CFTR* (5–20 % normy). Tito nemocní mají obstrukční azoospermii, mohou mít hraniční chloridy v potu a variabilní plicní postižení, bývají pankreaticky sufficientní s rizikem pankreatitidy, nedochází zde k rozvoji hepatopatie a diabetu. Pro úplnost lze ještě uvést, že u nosičů jedné mutace genu *CFTR* s normální nebo hraniční koncentrací chloridů v potu, se může jednat o tzv. *CFTR*-related disease/disorder (*CFTR*-RD). Tyto osoby mají 20–50 % funkčního *CFTR* proteinu a mohou trpět monosymptomatickými onemocněními jako jsou bronchiektázie, recidivující pankreatitidy nebo obstrukční azoospermie.

Klasifikace mutací genu *CFTR* do šesti tříd zohledňuje patofyziologické změny v tvorbě, funkci a stabilitě *CFTR* proteinu. Do třídy I patří mutace s chybějící syntézou *CFTR* proteinu z důvodu poruchy tvorby mRNA (např. dlouhé delece a inserce) nebo přítomnosti předčasněho terminačního kodónu („nonsense“ mutace). Mutace třídy II jsou charakterizovány poruchou v nitrobuňčném transportu a zpracování, kdy je vytvořený *CFTR* protein degradován a nedostává se do buněčné membrány. Třídy III a IV znamenají poruchu aktivace, resp. vodivosti *CFTR* proteinu přítomného v buněčné membráně. U tříd V a VI je *CFTR* protein rovněž v buněčné membráně přítomen, avšak v nedostatečném množství. V případě třídy V je to kvůli snížené syntéze (porucha sestřihu mRNA), kdežto u třídy VI z důvodu snížené stability *CFTR* proteinu a jeho předčasné degradaci. Přehled jednotlivých tříd mutací genu *CFTR* včetně výskytu nejčastějších z nich v ČR (výskyt na alespoň 0,3 % CF chromozomů) uvádí tabulka 1.

Nutno však podotknout, že řada mutací genu *CFTR* spadá do více tříd. Např. nejčastější mutace F508del patří dominantně do třídy II, charakterizované poruchou nitrobuňčného transportu a zpracování. Pokud však F508del-*CFTR* protein dosáhne buněčné membrány, nabývá i vlastnosti třídy III (porucha aktivace) a třídy VI (snížená stabilita). Situaci dále komplikuje skutečnost, že existují i tzv. komplexní alely, tedy varianty genu *CFTR* s více než jednou mutací. Příkladem může být opět mutace F508del, která se u části nemocných vyskytuje ve formě komplexní alely L467F-F508del. Oba uvedené příklady mají významný dopad na cílenou léčbu a klinickou odpověď na ni (3–5).