

Dědičnost onemocnění je autozomálně recesivní. V současné době je známo již více než 700 kauzálních mutací CFTR genu. V evropské populaci ale i celosvětově je nejčastější mutace F508del. V České republice (ČR) tvoří tato mutace 67,4 % všech mutací CFTR genu. Mezi další frekventní mutace v ČR, ale s výrazně nižším výskytem, řadíme „slovan-skou“ mutaci CFTRdele2,3(21 kb) (5,8 %), „kelt-skou“ mutaci G551D (2,9 %), „středomořskou“ N1303K (2,4 %) a „fénickou“ G542X (2,0 %) (2).

Jako kauzální označujeme ty mutace CFTR genu, které ovlivní funkci CFTR proteinu. Ne všechny změny v genu CFTR tedy vyvolají rozvoj onemocnění CF. CFTR gen odpovídá za tvorbu CFTR proteinu, který ve výsledku vytvoří chloridový kanál (CFTR kanál). Dle toho, jak dalece jednotlivé mutace ovlivní expresi a funkci CFTR kanálu, je dělíme do šesti tříd (Tab. 1). Mutace 1.–3. třídy jsou spojené s těžkým průběhem onemocnění CF. Mutace 4.–6. třídy jsou „mírné“ mutace, u pacienta bývá zachována zevní sekrece pankreatu, není přítomno postižení jater, respirační onemocnění má mírnější projevy a pozdní nástup, koncentrace chloridů v potu bývají často pouze hraniční.

CFTR kanál se exprimuje na apikální membráně epitelálních buněk. Dysfunkční CFTR kanál u CF pacientů není průchodný pro chloridové ionty. Ve vývodech potních žláz tak nedochází k resorpci chloridů, a tedy ani sodíku, proto je pot CF nemocných extrémně slaný. Na povrchu ostatních epitelů (dýchací, trávicí a rozmnožovací ústrojí) dochází k zahuštění hlenového sekretu, což vede například v dýchacích cestách k poruše mukociliárního transportu, k retenci hlenu, následné bakteriální infekci s rozvojem neutrofilního zánětu, který ve výsledku vede k destrukci stěn bronchů, vzniku bronchiektázií, obstrukční ventilační poruchy a respirační insuficience.

## Klinický obraz

**Autozomálně recesivní typ dědičnosti** má nesmírný význam pro výsledný klinický obraz CF onemocnění. Právě tento typ dědičnosti odpovídá za klinicky velmi různorodé fenotypové projevy CF onemocnění. Prototypem oligosymptomatického CF onemocnění je „zdravý“ CF muž, jehož jediným problémem je neplodnost v rámci obstruk-

Tab. 1. Základní patogenetické třídy mutací CFTR genu

|                  | dysfunkce CFTR proteinu                                    | funkční dopad mutace                                                                       | typ mutace                              |
|------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>třída I</b>   | porucha syntézy CFTR proteinu                              | CFTR protein se vůbec nevytvoří                                                            | G542X, R553X, R1162X, W1282X, 1898+1G→A |
| <b>třída II</b>  | porucha nitrobuňčného transportu a vyžrávání CFTR proteinu | protein je tvořen, není ale exprese CFTR kanálu                                            | F508del, N1303K, I507del                |
| <b>třída III</b> | porucha aktivace                                           | CFTR kanál je exprimovaný, ale nefunguje                                                   | G551D, S549N, V502F                     |
| <b>třída IV</b>  | snížená vodivost                                           | CFTR kanál je exprimovaný, ale jeho funkce je snížená                                      | R117H, R347P, R334W, D1152H             |
| <b>třída V</b>   | snížená syntéza                                            | snížení syntézy CFTR proteinu, redukce exprese CFTR kanálu, funkce CFTR kanálu je normální | 3849+10kb C→T, 2789+5G→A, A455E         |
| <b>třída VI</b>  | snížená stabilita                                          | předčasná degradace plně funkčního CFTR kanálu                                             | 4326delTC                               |

Tab. 2. Formy cystické fibrózy

| forma CF                  | klinické projevy                                      | potní test            | prokázané mutace CFTR genu                                                      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>klasická</b>           | respirační + gastrointestinální + neplodnost (u mužů) | chloridy > 60 mmol/l  | 2 kauzální mutace                                                               |
| <b>atypická (CFTR-RD)</b> | postižení 1 orgánového systému                        | chloridy 30–59 mmol/l | 2 kauzální mutace, z nich alespoň 1 mírná<br>žádná nebo pouze 1 kauzální mutace |
|                           |                                                       | chloridy < 30 mmol/l  | 2 kauzální mutace, z nich alespoň 1 mírná                                       |
| <b>CF-SPID</b>            | žádné                                                 | chloridy 30–59 mmol/l | žádná nebo pouze 1 kauzální mutace                                              |
|                           |                                                       | chloridy < 30 mmol/l  | 2 mutace, z nich minimálně 1 s nejasným klinickým významem                      |

tivní azoospermie. Častěji se však setkáváme s CF pacienty s plně vyjádřenými klinickými projevy onemocnění, s těžkým plicním postižením s progredující obstrukční ventilační poruchou, bronchiektáziemi a častými infekčními exacerbacemi, protein-kalorickou malnutricí s nízkým body mass indexem (BMI) v důsledku zevní insuficience pankreatu, hypovitaminózou v tukcích rozpustných vitamínů s deficitem vitamínu D a osteoporózou, CF vázaným diabetem mellitem, CF vázanou hepatopatií. Důvodem těchto výrazných interindividuálních rozdílů mezi našimi pacienty je právě již zmíněný autozomálně recesivní typ dědičnosti, kdy onemocní pouze osoba se 2 klinicky významnými mutacemi a za výsledné klinické symptomy onemocnění odpovídá vždy „mírnější“ mutace (3, 4).

Dle tíže fenotypových projevů rozlišujeme klasickou formu CF, atypickou formu CF a CF-SPID (Tab. 2). **U klasické formy CF** jsou vyjádřené typické klinické příznaky (je postiženo dýchací i trávicí ústrojí), jsou patologické hodnoty potního testu (chloridy v potu > 60 mmol/l) a detekujeme 2 kauzální mutace CFTR genu. **Atypická forma CF (také CFTR-**

**-related diseases)** je monosymptomatické onemocnění, z klinických projevů je vyjádřen CF fenotyp alespoň u jednoho orgánového systému (respirační příznaky, bronchiektázie, nosní polypy nebo chronická sinusitida, recidivující pankreatitida, obstrukční azoospermie), potní test je hraniční (chloridy v potu 30–60 mmol/l) a detekujeme alespoň 1 mírnou CFTR mutaci. U atypické formy CF však může být potní test i zcela v normě (chloridy v potu < 30 mmol/l), jsou-li přítomny 2 CFTR mutace z nichž alespoň 1 je mírná. S postupujícím věkem pacienta je u atypické formy CF možný rozvoj kliniky až do obrazu typické formy CF. Jednotka **CF-SPID** zahrnuje novorozence zachycené na základě novorozeneckého screeningu, kteří v naprosté většině nemají žádné klinické příznaky a jsou buď nosiči jedné (nebo i žádné) CFTR mutace s hraničním výsledkem potního testu anebo jsou nosiči 2 CFTR mutací (minimálně 1 je s nejasným významem) a potní test u nich je normální (5).

**U novorozence** je na diagnózu CF třeba myslet při výskytu mekoniového ileu, protražované novorozenecké žloutenky a při neprospívání novorozence (ve 3–4 týdnech