

Adolesan Dönemde Tanı Alan Kistik Fibrozis Olgusu

CASE OF CYSTIC FIBROSIS DIAGNOSED IN ADOLESCENCE

Fatih FIRINCI, Sakine IŞIK, Özkan KARAMAN, Nevin UZUNER

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı

ÖZET

Kistik fibrozis beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. "Kistik fibrozis transmembran düzenleyen protein" genindeki değişik mutasyonlar sonucunda hafiften ağıra çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Kistik fibrozisli hastalarda akciğer komplikasyonları esas morbidite ve mortalite nedenidir. On yedi yaşında kız hasta öksürük ve balgam çıkarma şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsü, fizik muayenesi, klinik ve radyolojik bulguları kistik fibrozisi destekler nitelikteydi. İlk ter testi normal gelmişti, tekrarlanan ter testleri yüksek saptandı. Kistik fibrozis gen analizi pozitif bulundu. Olguya nebulize alfa-dornaz ve tobramisin tedavileri başlandı, fizik tedavi önerileri anlatıldı ve izleme alındı. Olgu bronşektazili hastalarda kistik fibrozisin akılda tutulması, semptomların geç yaşta başlayabileceği ve ter testinin normal olmasının tanıyı ekarte ettiremeyeceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Kistik fibrozis, adolesan

SUMMARY

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive hereditary disease in white populations. "Cystic fibrosis transmembrane regulating protein" gene as a result of different mutations can cause mild to severe range of clinical manifestation. The main cause of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis lung complications. Seventeen-year-old girl was admitted to our clinic with complaints of cough and sputum production. History, physical examination, clinical and radiologic findings supported our cystic fibrosis. The first sweat test was normal, repeated sweat tests were higher. Cystic fibrosis gene analysis were positive. The patient was nebulised alpha-Dornase and tobramycin treatments, physical therapy and monitoring were discussed suggestions. A case of cystic fibrosis patients with bronchiectasis keep in mind, symptoms begin in old age and being a normal sweat test are presented in order to emphasize rule out the diagnosis.

Key words: Cystic fibrosis, adolesent

Fatih FIRINCI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Pediatrik Alerji-İmmunoloji BD
35340 İnciraltı/İZMİR
Tel: (232) 4123664
E-posta: fatih.firinci@deu.edu.tr,
fatihfirinci@yahoo.com

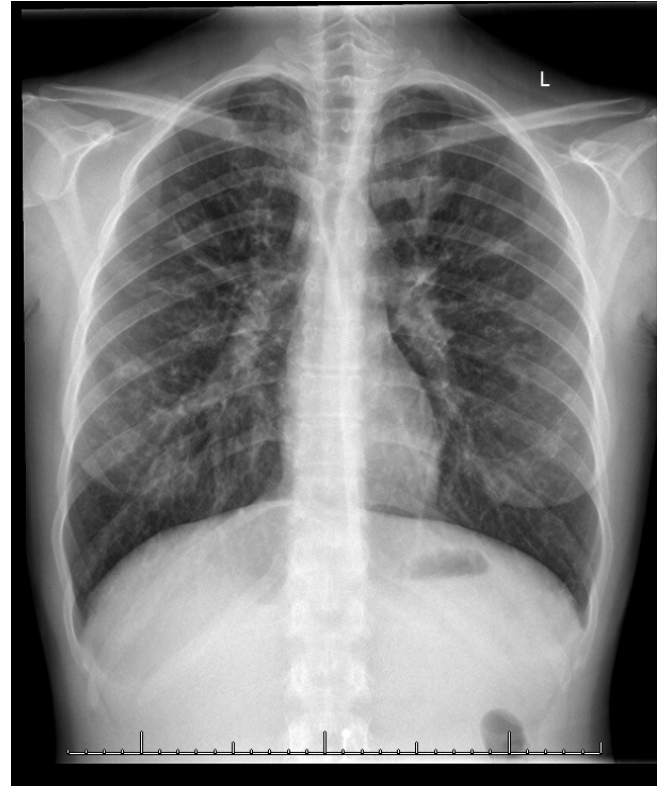
Kistik Fibrozis (KF) beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. KF hava yolları, biliyer sistem, bağırsaklar, vas deferens, ter bezleri ve pankreatik kanalların epitelyum hücrelerinde bulunan Kistik Fibrosis Transmembran Regülatör (KFTR) proteini kodlayan 7. kromozom uzun kolunda yer alan KFTR genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır (1). Hastalığın görülme sıklığı 1/2000-1/3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreasın ekzokrin yetersizliği ve yüksek ter elektrolit düzeylerinden oluşan klasik triad hastaların %90'unda bulunmaktadır. "Kistik fibrozis transmembran düzenleyen protein" genindeki değişik mutasyonlar sonucunda hafiften ağıra çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Olguların çoğunda bebeklik veya çocukluk döneminde tanı konulmasına karşın, küçük ancak giderek artan oranda erişkin yaşta da tanı konulmaktadır. Olgumuz bronşektazili hastalarda kistik fibrozisin akılda tutulması, semptomların geç yaşta başlayabileceği ve ter testinin normal olmasının tanıyı ekarte ettiremeyeceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında kız hasta öksürük ve balgam çıkarma şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden bu şikâyetlerinin son beş yıldır olduğu bronşit ve sinüzit tanularıyla birçok kez antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; boy ve ağırlığı 75 persantilde idi. Akciğer oskültasyonunda yaygın sekresyon ralleri duyuldu. Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri normaldi. Akciğer grafisinde bronşektazi ile uyumlu görünüm saptandı (Şekil 1). Toraks tomografisinde özellikle üst loblarda olmak üzere yaygın bronşektazi ve süpürasyon alanları gözlemlendi (Şekil 2). Serum immünglobulin değerleri normal sınırlardaydı. PPD negatifti. Balgam direk bakısında tüberküloz basili saptanmadı, spesifik kültüründe üreme gözlenmedi. Non-spesifik balgam kültüründe *Pseudomonas Aeruginosa* üredi.

Yapılan ter testi 35 meq/L ($n < 60$ meq/L) ile normal bulundu. Olgunun klinik ve radyolojik bulguları kistik fibrozisi destekler nitelikteydi. Bu nedenle tekrarlanan ter testlerinde 78 ve 86 meq/L gibi yüksek değerlere rastlandı. Kistik fibrozis gen analizinde $\Delta F508$ del heterozigot / M3849+10 kbc-T heterozigot mutasyonları saptandı. Gastrointestinal tutulum açısından bakılan gaitada yağ negatifti. Olgu 6 ay süresince iki ay aralarla yapılan üç balgam kültüründe *Pseudomonas Aeruginosa* saptanması üzerine kolonize kabul edildi. Nebülize alfa-dornaz ve tobramisin tedavileri başlandı, fizik tedavi önerileri anlatıldı ve izleme alındı.

Şekil 1. Kistik fibrozisli hastanın akciğer grafisi





Şekil 2. Kistik fibrozisli hastanın akciğer tomografisi

TARTIŞMA

Kistik Fibrozis hastaları süt çocukluğundan erişkinliğe kadar olan dönemde farklı klinik bulgularla doktora başvurabilirler. Süt çocukluğu döneminde mekonyum ileusu, neonatal kolestaz, büyüme-gelişme geriliği, bronşiyolit, pnömoni, rektal prolapsus, steatore hastalarda sık görülen klinik bulgularken; çocukluk çağında malabsorpsiyon, tekrarlayan pnömoni, bronşiyolit, nazal polipler, invazyon daha sık görülür. Adolesan ve erişkinlerde KF hastalığı kronik akciğer hastalığı, pansinüzit, hemoptizi, kronik abdominal ağrı, çomak parmak, seksüel gelişimin gecikmesi, azalmış glukoz toleransı, tip 1 diabetes mellitus, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, portal hipertansiyon, safra kesesi taşları ve azospermi klinik bulgularıyla görülebilir (3-5).

KF'li hastaların %1-2'sinde KFTR proteini kısmende olsa görev yapabildiğinden bu hastaların klinikleri daha hafiftir, bu hastalara " non klasik" yada "atipik" KF denir. Bu hastaların terde klor düzeyleri 40-60 meq/L bazende <40 meq/L dir, çoğunluklada yeterli pankreas fonksiyonla-

rına sahiptirler ve malabsorpsiyon bulguları yoktur. Genellikle akciğer tutulumları tipik KF'li hastalara göre daha hafif ve geç başlangıçlıdır, bunun nedeni beslenme durumlarının daha iyi olması ve düzenleyici genlerin olumlu etkisi olabilir. Bu hastalar genellikle tekrarlayan sinüzit, nedeni bilinmeyen bronşektazi ya da infertilite nedeniyle incelenen hastalardır. Bu hastalarda ter testi genellikle bilgi verici olmayacağından dolayı nazal potansiyel farkı ölçümü ve DNA mutasyonlarının araştırılması gerekmektedir (6-8). Bizim olgumuzda da bulguların geç ortaya çıkmış olması ve pankreas yetersizliğini destekleyen gaytada yağ pozitifliği ve büyüme-gelişme geriliğinin olmaması nedeniyle ön planda atipik KF düşünüldü.

Hastalığın tanısının konulabilmesi için KF'e ait karakteristik fenotipik özelliklerden (pulmoner veya gastrointestinal) bir veya daha fazlası ile birlikte KFTR geninin disfonksiyonu bulgularının (terde klor düzeyi > 60 meq/L, anormal nazal potansiyel farkı veya KFTR mutasyonu) olması gerekmektedir (3,9). Bunun yanı sıra hastanın aile öyküsünde, KF tanısı almış veya benzer bulgular taşıyan

başka aile bireylerinin özellikle kardeşlerin olması tanıda önemlidir. Olguların %50'sinde terde klor düzeyi 50-60 meq/L arasında, yani sınırda bulunur. Bizim olgumuzda ilk ter testinin 35 meq/L olmasına karşın ikinci ve üçüncü ter testlerinde 76-85 meq/L değerler saptanarak tanı desteklenmiştir. KF li hastalarda KFTR geninde en sık rastlanan mutasyon 10. ekzondaki üç baz çifti delesyonudur ve protein yapısında yer alan 508 numaralı aminoasit pozisyonundaki fenilalaninin silinmesiyle sonuçlanır. Türklere $\Delta F 508$ mutasyonu sıklığı %18-20'dir. Aynı derecede veya daha sık görülen başka bir mutasyon tespit edilememiştir. Bu nedenle ülkemizde kullanılan tarama panelleri ile olguların yarısından fazlasında mutasyon gösterilememektedir (10). Bizim olgumuzun yapılan mutasyon analizinde $\Delta F 508$ mutasyonu tespit edildi.

KF'li hastalarda doğumda akciğerler morfolojik olarak normaldir. Ancak erken postnatal dönemde mukus salgılayan bezlerde dilatasyon ve hipertrofi başlar. KF de kronik bronkopulmoner infeksiyon progresif pulmoner hasarlanmanın majör nedenidir ve ilerleyen yaşla hastalarda bronşektazi gelişir. Üst loblarda ve özellikle sağ üst lobda olan bronşektazi KF için tipiktir (11). Olgumuz son 5 yıldır sık sık alt solunum yolu infeksiyonu geçirdiğini belirtmekteydi. Tanı konulduğu dönemde ise özellikle üst loblarda yaygın bronşektazi saptandı. KF'li hastaların Solunum Fonksiyon Testlerinde (SFT) önce küçük hava yollarının obstrüksiyonu ile giden obstrüktif bulgular ön planda iken akciğer hasarının ilerlemesiyle obstrüktif ve rekstrüktif bulgular birlikte görülebilir.

KF'li hastalarda mortalite ve morbiditenin %90 nedeni akciğer komplikasyonlarıdır. Hastalarda solunum sistemi tedavisinde ana prensipler ;

1) Hava yolu klirensinin artırılması; Bu amaçla çeşitli fizyoterapi metodları ve alfa dornaz gibi mukolitik ajanlar kullanılabilir. Bizim hastamıza da sekresyonların atılmasını kolaylaştırmak için alfa dornaz nebulize olarak verildi.

2) Enfeksiyonların uygun antibiyotiklerle tedavisi; KF'li hastaların hava yollarında en sık rastlanan mikroorganizmalar %60,9 P.Aeruginosa, %40,7 S.Aureus, %15,4 H.Influenza ve %5,1 ile S. Maltophilia'dır. Bizim hastamızın nonspesifik balgam kültüründe de P.Aeruginosa izole

edilmiştir (12,13). Geniş spektrumlu antipseudomonal antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ile KF hastalarda yaşam süresinin artmasına önemli katkıda bulunmuştur. Pseudomonas kolonizasyonu olan hastalarda profilaktik amaçlı inhale antibiyotiklerin kullanımının solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenme sıklığını azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (11,12). Bizim olgumuza da inhale tobramisin tedavisi bu amaçla başlandı.

3) Hava yolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacıyla konağın enflamatuvar yanıtının anti enflamatuvar ilaçlarla tedavisidir. Bu amaçla kullanılabilir olan oral steroidlerin KF'li hastaların solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği, hastaneye yatış sıklığını azalttığı ancak eş zamanlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz, katarakt gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (13,14). KF'li hastalarda inhaler steroid kullanımı ile ilgili yapılan bir meta analizde bu tedavinin yararına ilişkin kesin bir veri elde edilememiştir. Ancak hastalarda Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) ve/veya astım varlığında steroid tedavisi önerilmektedir.

KF'li hastaların %85'inde ekzokrin pankreas fonksiyonları yetersizdir. Bu durum mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalarda steatore, protein kalori malnütrisyonu görülebilmektedir. Hastaların nütrisyonları ile SFT paralellik gösterir. Bu nedenle yeterli kalori desteği sağlanması, pankreatik enzim replasmanı yapılması gerekmektedir (15). Hastamızda steatore ve malnütrisyon saptanmadı.

KF'li hastalarda karaciğer hastalığı sıklığı ve doğal seyri henüz yeterince tanımlanmamıştır. Otopsi serilerine göre kistik fibroziste 10 yaşından önce karaciğer hastalığı nispeten nadirdir, adölesan dönemde pik yapar ve 20 yaşından sonra yine sıklığı azalır. KF'de karaciğer tutulumunun ilk bulgusu izole hepatomegali ve transaminazların yükselmesi olabilir. Bunun dışında hastalarda neonatal kolestaz, hepatik steatoz, fokal-multilobüler bilyer siroz, kolelityasis, kolesistit, sklerozan kolanjit görülebilir (16). Karaciğer hastalığı kistik fibroziste prognozu kötüleştirir. Hastamızda hepatomegali mevcut değildi ve transaminazlar normal seviyeydedi.

Ülkemizde KF sıklığı bilinmemektedir. Bununla bir-

likte, Avrupa ve Akdeniz'deki komşu ülkelerdeki sıklığı göz önüne alındığında, Türkiye'de yaklaşık 20 000 KF'li hasta olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de çeşitli merkezlerde izlenen hasta sayısı 750-1000 civarındadır (17). Türkiyede yapılan genetik çalışmalar çok farklı sayıda mutasyon bulunduğunu ve genetik açıdan heterojen bir topluluk olduğunu düşündürmektedir. Hastalık bu sebeplerden dolayı değişik klinik ve semptomlarla seyrebilmektedir. Erken dönemde tanı ve tedavi, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yeni tedavilerin kullanımı ile KF'li hastaların yaşam süresi 30 yaşa kadar uzamıştır.

Hastaların çoğuna bebeklik yada çocukluk çağında tanı konulmasına karşın, KFTR proteinin kısmen fonksiyon gördüğü atipik olgularda akciğer bulguları daha geç dönemde ortaya çıkabilmekte, pankreas yetersizliği bulguları eşlik etmeyebilmektedir. Hastamız adolosa yaşta KF tanısı almıştır. Bu yönüyle sunulmaya değer bulunmuştur. Bronşektazisi ve nedeni açıklanamayan kronik akciğer hastalığı bulguları olan tüm ergen ve erişkinlerin etyolojik araştırmalarının bir parçası olarak KF düşünülmesi ve ter testi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-1065.
- Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946 1;72:62-80.
- Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336:487-491.
- Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis: blood, sweat and tears. *Arch Dis Child* 1997;76:85-88.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A Consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132:589-595.
- Riordan JR, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-1073.
- Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256: 530-532.
- Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* 2003;115: 837-850.
- Knowles MR, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981;305:1489-1495.
- Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Hered* 1995;45:175-177.
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1993;328:1740-1746.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1999;340:23-30.
- Konstan MW. Evolving anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. In: Ramsey BW, Hodson ME, eds. *New insights into cystic fibrosis*. Califon NJ:Gardiner-Caldwell Syner Med 1995;3:7-11.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996;335:179-188.
- Couper RTL, Corey M, Moore DJ et al. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. *Pediatr Res* 1992;32:179-182.
- Layden TJ, Kulik L. Hepatic manifestations of pulmonary diseases. *Clin Liver Dis* 2002;6:969-979.
- Kilinc MO, Nisis VN, Dagli E et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2000;113:250-257.