

Erişkin Kistik Fibrozis Olgusu

Refika Ersu¹, Nihal Özdemir², Hülya Hamzaoğlu³, Bülent Karadağ¹, Fazilet Karakoç¹, Elif Dağlı¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta en çok görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. KF'li hastalarda akciğer komplikasyonları halen esas morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte, hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla pankreatik yetmezlik, biliyer siroz ve gastrointestinal sistem problemleri daha sık görülmektedir. Bu yazıda, tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve malabsorpsiyonu olduğu halde, erişkin yaşta tanı alan, *diabetes mellitus*'u olan ve safra taşı ve ağır kolestaz bulguları geliştiren bir erişkin KF hastası sunulmuştur. Ülkemizde KF'li erişkin hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle, özellikle erişkin dönemde sık karşılaşılan *diabetes mellitus*, karaciğer hastalığı ve ilişkili komplikasyonların erken dönemde tanı ve tedavi alabilmesi için hem çocuk hem de erişkin hekimlerinin KF ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar sözcükler: kistik fibrozis, diabetes mellitus, safra taşı

Toraks Dergisi, 2005;6(1):85-88

ABSTRACT

An Adult Case of Cystic Fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessively inherited disease of the Caucasians. Although the pulmonary complications are the main cause of morbidity and mortality in CF, pancreatic insufficiency, biliary cirrhosis and gastrointestinal system problems are seen more commonly as the life expectancy of CF patients increases. We present a case who was diagnosed with CF during adulthood despite his symptoms with recurrent bronchopulmonary infections and malabsorption since infancy. This patient also had CF related *diabetes mellitus* and severe cholestasis and gallstones. The number of CF patients surviving into adulthood is increasing in our country. It is important for both the pediatricians and adult physicians to gain experience in CF so that *diabetes mellitus*, hepatobiliary disease and its complications seen mostly during adulthood of these patients could be diagnosed and treated earlier.

Keywords: cystic fibrosis, diabetes mellitus, cholelithiasis

Toraks Dergisi, 2005;6(1):85-88

Geliş tarihi: 18.09.2003

Kabul tarihi: 03.11.2003

Yazışma Adresi: Dr. Refika Ersu
7-8. Kısım A27A D: 23, Ataköy 34750 İstanbul
Tel (iş) : (0216) 326 65 51
Tel (ev) : (0212) 560 09 71
Tel (cep) : (0532) 615 99 39
Faks : (0216) 325 72 17
E-posta : rersu@yahoo.com

GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta en çok görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır [1]. KF geni tarafından kodlanan KF transmembran regülatör proteini (KFTR) epitel hücrelerinde temel klor kanalı olarak işlev görür. KFTR yapısın-

daki genetik bozukluk hava yolları, pankreas, bağırsak, ter bezleri ve genital bezlerdeki kanallarda anormal klor konsantrasyonu ve koyu kıvamlı sekresyonlara neden olur [2]. KFTR geninin 1989 yılında klonlanmasından bu yana 1000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır [3]. 1930 yılında KF hastalığı ilk kez tanımlandığında, hastaların yaşam beklentisi bir yıldan az iken, son yıllarda yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle KF hastalarının yaşam süresi ortalama 30 yıl olmuştur [1,3]. Günümüzde KF hastalarının üçte birinin erişkin olduğu tahmin edilmektedir [1]. KF'li hastalarda akciğer komplikasyonları halen esas morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte, hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla pankreatik yetmezlik, biliyer siroz ve gastrointestinal sistem problemleri gibi solunum sistemi dışı bulgular daha sık görülmektedir. Bu yazıda, tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve malabsorpsiyonu olduğu halde, ancak erişkin yaşta tanı alan, *diabetes mellitus*'u ve safra taşı olan ve ağır kolestaz bulguları geliştiren bir erişkin KF hastası sunulmuştur.

OLGU

Yirmi yedi yaşında erkek hasta, doğumdan itibaren tekrarlayan öksürük ve hırıltı şikâyetleriyle bronşit ve pnömoni tanıları alarak birçok kez antibiyotikle tedavi edilmiş; 12 ve 20 yaşlarında da iki kez tüberküloz tedavisi almış. Büyüme ve gelişmesi çocukluğundan itibaren yaşlarına göre geri olan hastaya 15 yaşında iken 2 yıl süreyle büyüme hormonu tedavisi verilmiş. Günde 3-4 kez bol miktarda, kötü kokulu gaita yapan hastanın sık karın ağrısı ve karında şişlik şikâyetleri oluyormuş. Yirmi iki yaşında karın ağrısı artan hastaya kolesistektomi uygulanmış. Bir yıl önce kilo kaybı, ağız kuruluğu, poliüri ve polidipsi şikâyetleriyle başvurduğu hastanede kan şekeri yüksekliği saptanıp *diabetes mellitus* tanısı alan hastaya insülin tedavisi başlanmış. Erken çocuklukta başlayan sağlık problemleri nedeniyle okula gidemeyen hasta, hastanemize başvurduğunda çalışmamaktaydı. Prenatal hikâyesinde özellik olmayan hasta term, ikiz eşi olarak 3300 gram doğmuş. İlk 24 saat içinde gaita çıkışı olmuş ve postnatal döneminde problem olmamış. Anne ve babası ikinci dereceden akraba olup beş sağlıklı kardeşi ve 14 yaşında kaybedilen mental retardasyonlu bir kardeşi varmış.

Fizik muayenede hastanın ateşi yoktu; kalp tepe atımı 126/dk, solunum sayısı 32/dk, tansiyonu 90/60 mmHg ve oksijen saturasyonu (SpO₂) oda havasında %87'ydi. Vücut ağırlığı 40 kg (11.5 yaşın 50 persentiliyle uyumlu) olan hastanın boyu 1.60 cm'ydı (13.5 yaşın 50 persentiliyle uyumlu). Genel durumu orta, zayıf görünümde olup solunum sıkıntısı mevcuttu. Hastanın göğüs deformitesi yoktu; solunum sistemi muayenesinde akciğer sesleri bilateral olarak azalmıştı ve bazallerde yaygın kreptan raller duyulmaktaydı. Gastrointestinal sistem muayenesinde karaciğer kot altında 2.5 cm, total büyüklük 10 cm, künt kenarlı yumuşak olarak palpe edildi. Ekstremitelerinde

rinde çomak parmak saptanan hastanın diğer sistemlerinin muayenesinde özellik saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. Karaciğer fonksiyonları AST: 71 U/L, ALT: 104 U/L, GGT: 533 U/L, ALP: 3281 U/L, total bilirubin: 0.81 mg/dL, direkt bilirubin: 0.23 mg/dL; albümin: 3.7 g/dL, total protein: 9.31 g/dL idi. Kan şekeri 372 mg/dL olarak bulundu. Kapiller kan gazı ölçümünde pH: 7.44, PCO₂: 42.9 mmHg, PO₂: 58.3 mmHg, HCO₃: 28.7 mEq, SpO₂: %91.4 idi. Akciğer grafisinde bilateral olarak artmış dansiteler ve ekmeğin içi manzarası mevcuttu; ince kesitli yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde bilateral bronşektazi saptandı (Şekil 1). Balgam kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Balgamda ARB negatif; BACTEC'te üreme olmadı. Hastanın spirometresinde ciddi hava yolu obstrüksiyonu mevcuttu (FVC: beklenenin %25'i, FEV₁: beklenenin %17'si, FEF₂₅₋₇₅: beklenenin %9.5'i), bronkodilatör sonrası FEV₁'de anlamlı yükselme yoktu. Telekardi-yografisinde damla kalp görünümü mevcut olan hastanın elektrokardiyogramı normal sınırlardaydı ve ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon saptanmadı.

Ter testi iki kez pozitif (terde Cl konsantrasyonu: 132 ve 130 mEq/dL) saptanan hasta, KF tanısı konularak tedavisinin planlanması amacıyla hastaneye yatırıldı. Balgam kültüründe *P. aeruginosa* üredi; bu mikroorganizmanın hassas olduğu intravenöz meropenem ve amikasin tedavisi başlandı. İnhalasyon bronkodilatör, nebülize tobramislin ve nebülize rDNAaz tedaviye eklendi ve göğüs fizyoterapisi uygulandı. Tedavi sonrasında oda havasında ölçülen SpO₂ %96 idi ve haftalık takip edilen solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme saptandı (FVC: beklenenin %58'i, FEV₁: beklenenin %43'ü, FEF₂₅₋₇₅: beklenenin %22'si). Pankreatik yetmezliği olan hasta için 3000 kcal/gün diyet düzenlendi. Vitamin A, D, E ve K ve 2500 ünite/kg/gün pankreatik lipaz başlandı. Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından insülin tedavisi tekrar düzenlenerek kan şekeri normal sınırlara düşürüldü.

Hastanın muayenesinde hepatomegali tespit edilmesi ve karaciğer enzimlerinin yüksek olması nedeniyle, batın USG çekildi ve sınırdan splenomegali, karaciğer parankim ekasında kabalaşma ve grad 1 steatoz, koledok çapında artış, intrahepatik safra yollarında minimal dilatasyon saptandı. Portal sistem Doppler USG'de hepatopedal akım yönü, paterni ve hızı normal olarak değerlendirildi; kollateral dolaşıma ait bulgu saptanmadı. Hastanın üst abdomen manyetik rezonans (MRI) ve MRI endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP) incelemesinde intra- ve ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon ve koledok distalinde 7-8 mm çaplı taş tespit edildi (Şekil 2). Pankreas boyutlarında artış mevcuttu. ERCP esnasında taş alındı. Ancak karaciğer enzimlerinde düşme olmayan hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı; karaciğer biyopsisinde mikro ve makroveziküler steatoz ve fibrotik interlobüler portal alanlar



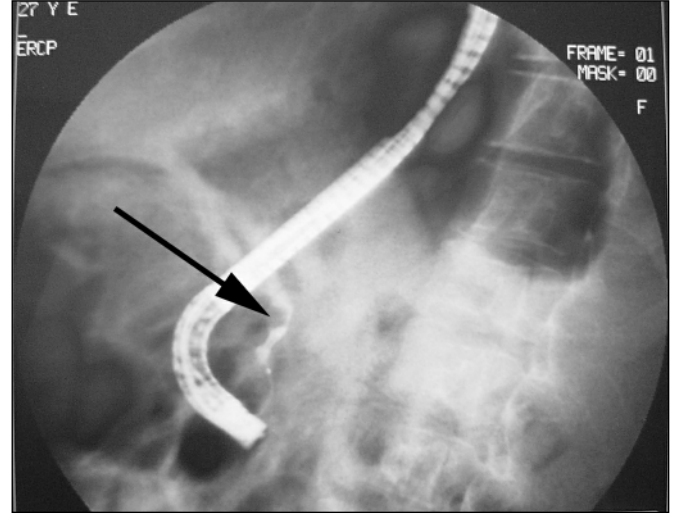
Şekil 1. Kistik fibrozisli hastanın toraks tomografi kesitinde bronşektazi ve infiltrasyon alanları görüldü.

saptandı. Hastanın tekrarlanan ERCP'sinde taşa rastlanmadı. Hastaya ursodeoksikolik asit başlandı.

TARTIŞMA

KFTR hava yolları, biliyer sistem, bağırsaklar, vas deferens, ter bezleri ve pankreatik kanalların epitel hücrelerinde bulunur. Hastalığın klasik triadı kronik akciğer hastalığı, pankreatik yetmezlik ve terde artmış klor konsantrasyonudur [5]. Ancak KF multisistemik bir hastalıktır ve birçok sistemi etkilemektedir. KFTR ile klor iyonu taşınmadığından tüm ekzokrin bezlerde sıvı salgısı yetersiz kalır ve sekresyonların protein kısımları yoğun hale gelerek kanalları tıkar; organlarda fonksiyon bozukluklarına neden olur. KF 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, steatorea hastalarda sık görülen klinik bulgularken; çocukluk çağında malabsorpsiyon, tekrarlayan pnömoni, bronşiyolit, nazal polipler, invajinasyon daha sık görülür. Genç erişkin ve erişkinlerde KF hastalığı kronik akciğer hastalığı, çomak parmak, azalmış glukoz toleransı, tip 1 *diabetes mellitus*, kronik intestinal obstrüksiyon, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, portal hipertansiyon, safra kesesi taşları ve azospermi klinik bulgularıyla görülebilir. Hastamızda KF'nin birçok klinik bulgusu mevcuttur, ancak tanı erişkin döneminde konulmuştur. Bu olguda kronik akciğer hastalığı, hipertrofik pulmoner osteodistrofi, pankreatik yetmezlik, malnütrisyon, büyüme gelişme geriliği, tip 1 *diabetes mellitus*, safra kesesi taşları, ve akraba evliliği KF hastalığını düşündürmektedir ve ter testi tanıyı kesinleştirmiştir.

KF'li hastalarda solunum sistemi tutulumu morbidite ve



Şekil 2. Kistik fibrozisli hastanın ERCP incelemesinde koledok distalinde 7-8 mm'lik taş görüldü.

mortalitenin %90'ından sorumludur. Solunum sistemi tedavisinde hava yolu klirensinin artırılması ve infeksiyonların uygun antibiyotiklerle tedavisi en önemli unsurlardır. Bizim hastamızda da sekresyonların atılmasını kolaylaştırmak için hastaya DNAaz nebülize olarak verilmiş ve bronkodilatör sonrasında fizyoterapi uygulanmıştır. KF'li hastalarda infeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar daha küçük yaşlarda *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* iken, yaş ilerledikçe *P. aeruginosa* ön plana geçer [6]. *Pseudomonas* kolonizasyonu olan hastalarda profilaktik olarak inhale antibiyotik kullanımının hastalarda solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır [7,8]. Bizim olgumuz da solunum sistemi tedavilerinden fayda görmüştür ve solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme gözlenen hastanın son bir yıl içinde hastaneye yatışı gerekmemiştir.

KF'de akciğer hastalığı düzensiz olarak dağılır ve akciğer grafilerinde üst zonların daha fazla tutulduğu görülür. Lober atelektazi, mukus tıkaçları ve hava kistleri de üst loblarda daha sıktır [9,10]. Bu nedenle tüberkülozun sık görüldüğü ülkemizde, olgumuzda da olduğu gibi KF'li hastalar tüberküloz tedavisi alabilmektedirler.

KF'de pankreatik kanalların *in utero* dönemde başlayan tıkanıklığı, preduktal inflamasyon ile fibrozise ve ekzokrin pankreasın fonksiyon kaybına neden olur. KF hastaları ishal, steatorea ve protein kalori malnütrisyonuyla başvurabilirler. Hastaların yalnızca %10-15'i normal büyüme ve gelişmelerini sürdürebilecek pankreatik fonksiyonlara sahiptir. KF'li hastaların nütrisyonları ile solunum fonksiyon testleri paralellik gösterir ve bu hastaların yeterli kalori ve yağda eriyen vitamin almaları, pankreatik enzim desteğiyle malabsorpsiyonlarının düzeltilmesi tedavinin önemli bir parçasıdır ve *diabetes mellitus* varlığının yeterli kalori alımını etkilememesi için özen gösterilmelidir.

rilmelidir. KF hastalarında ilerleyen pankreatik fibrozis nedeniyle pankreas adacık hücrelerinde de yıkım görülür ve pankreasın endokrin fonksiyonları da bozulur. KF hastalarının %40'ında glukoz toleransı azalmıştır. KF ile ilişkili *diabetes mellitus* tüm KF hastalarının %7'sinde; 30 yaşın üstündeki KF hastalarının ise %50'sinde görülür [11]. Yapılan çalışmalar, HbA1c'nin KF ile ilişkili *diabetes mellitus* taramasında duyarlılığı düşük bir yöntem olduğunu göstermiştir. Oral glukoz tolerans testiyle tanı konulan KF ile ilişkili *diabetes mellitus*'lu hastaların yalnızca %40'ında HbA1c yüksek saptanmıştır. Kuzey Amerika Kistik Fibrozis Derneği'nin 1998 yılında yayımladığı rehberde, bu hastalarda *diabetes mellitus* tanısı için önce herhangi bir zamanda kan şekeri bakılması, eğer bu değer 126 mg/dl'nin üstündeyse açlık kan şekerinin kontrol edilmesi, bu değer de 126 mg/dl'nin üstündeyse testin tekrarlanması veya oral glukoz tolerans testi yapılması önerilmiştir [11]. Vakamızda hem ekzokrin hem de endokrin pankreas yetmezliği vardır. Hastanın ekzokrin pankreas yetmezliği ve malnütrasyonu için pankreatik enzim tedavisi başlanmış, yüksek kalorili beslenme planlanmış ve yağda eriyen vitaminlerin replasmanı yapılmıştır. Hasta *diabetes mellitus* için insülin tedavisi almaktadır.

KF ile ilişkili karaciğer hastalığı sıklığı bilinmemektedir. KF hastalarında izole karaciğer transaminaz yüksekliği (%10-35), neonatal kolestaz (<%2), hepatik steatoz (%20-60), fokal biliyer siroz (%11-70), multilobüler biliyer siroz (%5-15), kolestit (%1), kolelitiazis (%10), sklerozan kolanjit (<%1), kolanjiyokarsinoma (nadir) görülebilir [12]. KFTR proteini hepatositler üzerinde yoktur; ancak intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında bulunur ve safranin salgılanması ve alkalizasyonunda önemlidir [13]. KF'li hastalarda, daha koyu kıvamlı ve daha az alkali olan safra intrahepatik safra kanalı obstrüksiyonu ve hepatosit hasarına yol açar. Erken çocukluk döneminde karaciğer hastalığı asemptomatikken, adolesan ve erişkinlerde siroz ve portal hipertansiyona yol açan ciddi karaciğer hastalığı görülebilir. KF'de karaciğer tutulumunun ilk bulgusu hepatomegali ve transaminazların yükselmesi olabilir. Hiperbilirubinemi ve kronik karaciğer hastalığı bulguları geç ortaya çıkar. KF hastalarının %30'unda anormal safrakesesi fonksiyonları mevcuttur. Safrakesesi taşları hastaların %1-10'unda görülmektedir [14]. Kolestaz insidansı, ilerleyen yaşla birlikte artar. Hastamızda klinik izlem sırasında kolestaz enzimlerinin yükselmesi nedeniyle yapılan tetkiklerde safra taşı tanısı konulmuş, ancak taşın çıkarılmasını takiben enzimlerde düşme saptanmayınca karaciğer biyopsisi yapılmıştır. KF'de karaciğer tutulumu fokal olduğu için biyopsi yapılması tartışmalıdır; ancak, fokal biliyer siroz ve steatozu ayırt edebilmek, fibrozisin derecesini belirlemek için biyopsiyi öneren araştırmacılar vardır [14]. Hastanın karaciğer biyopsisinde saptanan steatoz ve fibrozis, KF'de görülen patolojik özelliklerdir. Ursodeoksikolik asit bir safra asididir ve toksik safra asitlerini enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırarak, membran stabilizasyonunu sağlayarak, kalsiyuma bağımlı klor kanallarını aktive ederek ve immünoregülasyon sağlayarak KF karaciğer hastalığında etki gösterdiği düşünülmektedir [12]. Ursodeoksikolik asidin KF'li hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağladığını gösteren çalışmalar vardır; ancak, uzun dönemde siroz gelişmesini önleyip önlemeyeceği bilinmemektedir [12]. Hastamıza ursodeoksikolik asit başlanmıştır.

Ülkemizde KF sıklığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, 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 [15-17]. Erken dönemde tanı ve tedavi, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır ve ülkemizde de KF'li erişkin hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle, özellikle erişkin dönemde sık karşılaşılan *diabetes mellitus*, karaciğer hastalığı ve ilişkili komplikasyonların erken dönemde tanı ve tedavi alabilmesi için, hem çocuk hem de erişkin hekimlerinin KF ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ruzal-Shapiro C. Cystic fibrosis: An overview. *Radiol Clin North Am* 1998;36:143-61.
2. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis related liver disease. *Pediatrics* 1999;103:52-7.
3. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002;40:156-64.
4. Davis PB. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 2001;22:257-64.
5. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
6. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry Annual Data Report 1997. Bethesda, Maryland, September 1998.
7. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;328:1740-6.
8. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
9. Gurney JW, Habbe TG, Hicklin J. Distribution of disease in cystic fibrosis. Correlation with pulmonary function. *Chest* 1997;112:357-62.
10. Schwartz EE, Holsclaw DS. Pulmonary involvement in adults with cystic fibrosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 122:708-18.
11. Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:787-800.
12. Layden TJ, Kulik L. Hepatic manifestations of pulmonary diseases. *Clin Liver Dis* 2002;6:969-79.
13. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2001;2:340-9.
14. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999;31:946-54.
15. Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T ve ark. Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:19-24.
16. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. Kistik fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995;38:21-3.
17. Kaya A, Derman U, Yarımiş A ve ark. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kistik fibrozisli 23 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000;43:345-51.