

KİSTİK FİBROZİS

1. Tanım

Kistik Fibrozis, CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Hastalık salgı sistemini bozarak birçok farklı sistemde patolojilere yol açmaktadır (Şekil-1).¹

2. İnsidans

Kistik fibrozis, 1960'lı yıllardan bu yana genetik hastalıklar içinde en popüler olanıdır. Beyaz ırkta 1:2500-3000 oranında görülme ve 1:25 taşıyıcı sıklığı ile en sık rastlanan ve fatal seyirli kalıtsal hastalıklardan biridir.^{8,9}

Türkiye'de kistik fibrozis üzerine yapılmış geniş bir çalışma bulunmamasına rağmen; akraba evliliklerinin sık görülmesi ve ilk beş yaş içinde ishal ve solunum yolu enfeksiyonlarından ölümün oldukça yüksek olması nedeniyle, taşıyıcılık ve hasta oranının hesaplanandan daha sık olabileceği düşünülmektedir.¹²

Özellikle klinik bulguların; hastanın yaşına, taşıdığı mutasyon tipine ve komplikasyonlarına bağlı büyük değişiklikler göstermesi, hastalığın teşhisini zorlaştırmakta ve kistik fibrozisin gerçek sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır.¹²

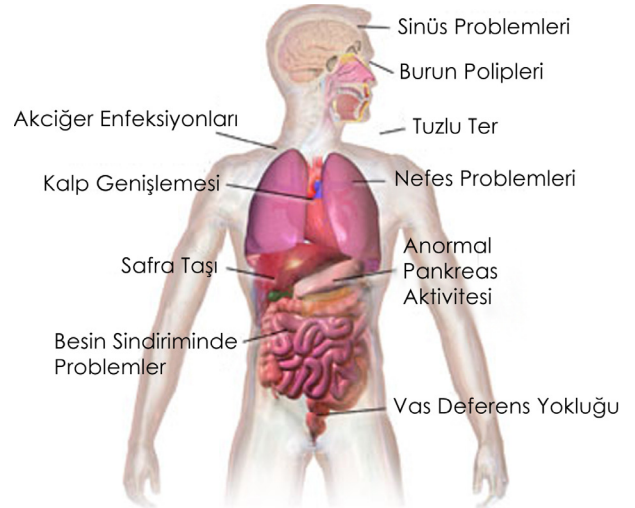
3. Kistik Fibrozis Fenotipleri ve Klinik

Akciğerler ve ekzokrin pankreas, hastalıktan etkilenen primer organlardır. Koyulaşmış salgı ve tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığının gelişmesine neden olurken, pankreatik enzimlerin (lipaz, tripsin ve kimotripsin) eksikliği de normal sindirimin bozulmasına neden olur.^{1,4}

Pankreatik tutulum gösteren hastaların %15'inde normal sindirimi sağlayacak kadar yeterli pankreatik enzim salgılanmakta olup, bu hastaların akciğer işlevleri ve genel prognozları da daha iyidir.

KF'li hastalarda çok sayıda farklı fenotipler gözlenmiştir. Örneğin, yeni doğan kistik fibrozisli bebeklerin %15-20'sinde, barsak tıkanmasıyla oluşan mekonyum ileusu gözlemlenmektedir.¹ Mekonyum ileusunun bulunması, kistik fibrozis olasılığının araştırılmasını gerektirmektedir. Kistik fibrozisli erkeklerin %95'i, sperm taşıyan kanalların (vas deferens) mukusla tıkalı olması ya da tam olarak gelişmemesi (konjenital bilateral vas deferans yokluğu) nedeniyle solunum ya da sindirim belirtileri olmaksızın infertil olmaktadır. Kistik fibrozisli kadınlarda da erkeklere göre daha az rastlanmakla beraber infertilite görülebilmektedir.^{1,4}

Benzer şekilde, idiyopatik kronik pankreatitli bazı bireylerin, CF geni ilgili mutasyonları taşıdıkları ve bu hastalarda CF'in başka bir bulgusunun olmadığı saptanmıştır.



Şekil 1. Kistik Fibrozis'in neden olduğu sağlık sorunları

4. Tanı Kriterleri

Kistik fibrozis tanısında kullanılan klinik semptomlar, 4 ana başlık altında toplanmış ve Tablo 1'de gösterilmiştir.⁴

Tablo 1. Kistik Fibrozis tanısında kullanılan klinik belirtiler

- **Kronik Hava yolu hastalığı**
 - Tipik kistik fibrozis patojenlerinin (S. aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, B. cepacia) kolonizasyonu
 - Kronik öksürük ve balgam üretimi
 - Göğüs röntgeninde anormal bulgunun (bronşektazi, atelektazi, infiltratlar, hiperinflasyon) bulunması
 - Hava yolu tıkanıklıkları (hırıltı ve hava hapsi),
 - Nazal polip
 - Paranazal sinüslerin röntgen veya tomografisinde anormallikler bulunması
- **Obstrüktif azospermiye yol açan erkek üreme sistemi anormallikleri**
 - CBAVD (Konjenital Biteral Vas Deferens Yokluğu)
- **Gastrointestinal anormallikler**
 - Mekonyum İleusu (%10-20)
 - Rektal prolapsus (%20)
 - Distal barsak obstrüksiyonu
 - Pankreas yetmezliği
 - Fokal bilier (safra kanalında) siroz veya multilobüler siroz
 - Gelişme geriliği
 - Hipoproteinemi ve ödem
 - Yağda çözünen vitamin eksikliğine bağlı ikincil komplikasyonlar
- **Tuz kaybı sendromları**
 - Akut tuz kaybı
 - Kronik metabolik asidoz

Bu belirtilerle beraber, pozitif aile öyküsünün bulunması veya sınırda/pozitif ter testinin belirlenmesi, genetik testlerinin başlatılması için yeterli olmaktadır.¹⁰

Ülkemizdeki çocuklarda en sık karşılaşılan problemlerin, solunum yolu ve büyüme-gelişme geriliği olduğu düşünüldüğünde, kistik fibrozisin ayırıcı tanısının önemi daha rahat anlaşılmaktadır.¹²

A) Ter Testi: Tanı metotları arasında öncelikle tercih edilen ter testi; anormal iyon taşınmasını, terdeki yüksek sodyum klorür oranını ölçerek belirlemektedir.

Kistik fibrozis tanısının desteklenmesi için; ter testinin iki kez tekrarlanması ve alınan her iki sonucun da, 60 mmol/L'den yüksek klorür oranı göstermesi gerekmektedir.^{4,7}

Ancak bu testin %10-15 oranında hatalı sonuçlar vermesi ve uygulamasında yaşanan zorluklar (özellikle yeni doğanlarda) nedeniyle, tanının kesinleşmesi için moleküler düzeyde tanıyı hedefleyen **CFTR mutasyon taramalarının** yapılması gerekmektedir.^{2,4,7}

Ter Testinin Güvenilirliği ve Uygulamada Yaşanan Sorunlar:

Günümüzde kullanılan ter testi sistemlerinin sık kalibrasyon, temizlik ve tecrübeli teknisyen gerektirmesi; elde edilen sonuçların kişilere ve cihazın koşullarına bağlı olarak değişmesine yol açmaktadır. Ayrıca analiz sonuçlarının sınırda değerler vermesi durumlarında, ter testinin kistik fibrozis tanısında yetersiz kalması söz konusu olabilmektedir.

Öyle ki CFTR'de meydana gelen birçok mutasyonda sınırda veya normal ter testi sonucu elde edilmektedir. Kistik fibrozis dışında, terdeki klor konsantrasyonunu yükselten durumların da bulunması (Tablo 2) sonuçların güvenilirliğini düşürebilmektedir.¹¹

Tablo 2. Kistik Fibrozis dışında terdeki klor konsantrasyonunu yükselten durumlar¹¹

- Adrenal yetmezlik
- Anoreksiya nervoza
- Atopik dermatit
- Otonomik disfonksiyon
- Çölyak hastalığı
- Ektodermal displazi
- Egzersiz
- Familyal kolestaz
- Kleinfelter sendromu
- Mauriac sendromu
- Mukopolisakkaridoz Tip 1
- Malnütrisyon
- Nefrojenik diabetes mellitus
- Nefroz
- Uzun süreli prostoglandin E1 infüzyonu
- Protein kalori malnütrisyonu
- Psödohipoaldosteronizm
- Psikososyal büyüme geriliği
- Ailevi hipoparatiroidizm

Genel olarak ter testinin gerçekleştirilmesinde karşılaşılan sorunlar aşağıda sıralanmıştır⁷:

- Yeni doğan bir bebeğin terindeki klor konsantrasyonu, ilk 24 saatte geçici olarak yükselir. Bu nedenle, yeni doğan bir bebeğe ter testi yapmak için en az 48 saat geçmesi gerekmektedir.
- Terdeki elektrolit miktarı, ter stimülasyon metoduna, toplanan terin ağırlığına, terin sekresyon hızına, tuz alımına ve hastanın beslenme ve hidrasyon durumuna göre değişebilmektedir.
- Yetersiz ter toplanması, teknik hatalar yaşanması ve sonuçların yanlış yorumlanması söz konusu olabilmektedir.

B) CFTR Mutasyon Taraması: Günümüzde CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genine ait 1500'den fazla mutasyon tespit edilmiştir.⁵

Bu mutasyonlar, protein yapısı ve miktarı üzerinde oluşturduğu etkiye bağlı olarak 5 grupta sınıflandırılmış olup, gruplara ait bazı mutasyonlar Tablo 3'de gösterilmiştir.^{7,6}

Tablo 3. Mutasyonların protein yapısı ve miktarı üzerinde oluşturduğu etkiye bağlı sınıfları

Grup I. Protein Üretimini Düşmesi	• G542X, R553X, W1282X, R11162X, 621-1G>T, 1717-1G>A, 1078ΔT, 3659ΔC
Grup II. Protein Prosesinde Bozukluk	• ΔF508, Δ1507, N1303, S549N
Grup III. Protein Regülasyonunda Bozukluk	• G551D, R560T
Grup IV. Klor iletiminde bozukluk	• R117H, R334W, G85E, R347P

Ek olarak, saptanan mutasyonların klinik tabloya olan etkileri sınıflandırıldığında 4 farklı kategori belirlenmiştir: Kistik fibroze yol açan, CFTR-ilişkili hastalıklara yol açan, klinik belirtilere yol açmayan ve klinik belirtileri kesin olarak bilinmeyen mutasyonlar (Tablo 4).⁴

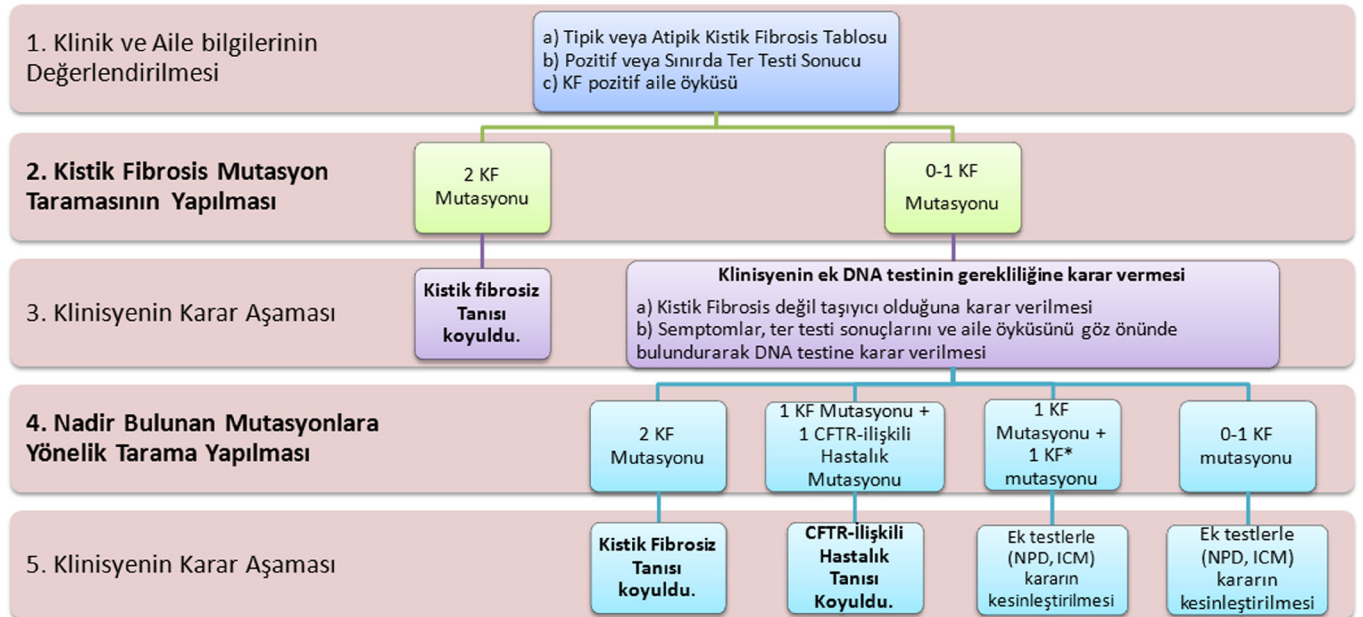
Bu gruplardan ikincisi olan CFTR-ilişkili hastalıklar; çoğunlukla CBAVD (konjenital bilateral vas deferans yokluğu), kronik pankreatit, bronşektazi, atipik rinosinüzit tablolarıyla ortaya çıkmaktadır.¹⁰

Tablo 4. Mutasyonların klinik tablo üzerinde yarattığı etkiye bağlı sınıfları

Kistik Fibroze Yol Açan	• F508del, R553X, R1162X, R1158X, 2184delA, 2184insA, 3120+1GNA, I507del, 1677delTA, G542X, G551D, W1282X, N1303K, 621+1GNT, 1717-1GNA, A455E, R560T, G85E, R334W
CFTR-İlişkili Hastalıklara Yol Açan	• R117H-T7, TG12-T5, R117H-T5, D1152H, TG13-T5, S997F, R297Q, L997F, M952I, D565G, G576A, TG11-T5, R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N
Klinik Belirtilere Yol Açmayan	• I148T, R75Q, 875+40A/G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G/C, I807M, I521F, F508C, I506V, TG11-T5
Klinik Belirtileri Kesin Olarak Bilinmeyen	• G622D, R170H, V938G, I125T, 406-6T4C, 2752-26A4G, 3601-17T4C

5. Test Algoritması:

2006'nın Ekim ayında Manchester'da yapılan kistik fibrozis konferansında klinisyenin uygulaması tavsiye edilen tanı algoritması belirlenmiştir (Şekil 2).¹⁰ Bu şemada birinci aşama olarak; tipik veya atipik kistik fibrozis tablosu, pozitif veya sınırdaki ter testi sonucu ya da pozitif kistik fibrozis aile öyküsü aranmaktadır. Bu koşullardan herhangi biri sağlandığında, CFTR geninde en sık rastlanan mutasyonların taramasının yapılması gerekmektedir. Bu testin sonucunda 2 KF mutasyonu bulunursa, kistik fibrozis tanısı koyulabilmektedir. Ancak 0 veya 1 KF mutasyonunun bulunduğu durumda, klinisyen hastanın durumunu göz önünde bulundurarak taşıyıcı olduğuna karar vermesi veya ek DNA testi istemesi söz konusudur.¹⁰



Şekil 2. Kistik Fibrozis Tanı Algoritması. (KF*, Klinik belirtileri belli olmayan mut.; NPD, Nazal potansiyel Farkı; ICM, Bağırsak Klor Konst.)

Yapılacak ek DNA testi, sık görülmeyen mutasyonların taranmasını sağlayarak tanıyı güçlendirmektedir. Elde edilecek ek mutasyonlara bağlı olarak kistik fibrozis veya CFTR-ilişkili hastalık tanısı koyulabilmektedir.¹⁰

6. Genetik Tanı Endikasyonları ve Önemi:

Kistik Fibrozis birçok organının faaliyetini etkilediğinden, CFTR gen analizi pediatri, göğüs hastalıkları, dahiliye, cerrahi ve üroloji gibi birçok departman tarafından istenebilmektedir.

CFTR geni taramasının endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.¹⁰

1. Tipik kistik fibrozis tablosu
2. Atipik kistik fibrozis tablosuna ve/veya sınırdaki ter testi sonucu
3. CBAVD kaynaklı erkek infertilitesi
4. Kistik fibrozis dışındaki diğer CFTR-ilişkili hastalıkların araştırılması
5. Fetüslerde bağırsak hiperekostenitesi ve/veya dilatasyonu
6. Prenatal (doğum öncesi) tanının koyulması
7. Pozitif kistik fibrozis aile öyküsü olanların taşıyıcılık testinin yaptırılması

Kistik fibrozisin tanısı yalnızca klinik belirtilere veya ter testine dayandırılarak yapılamamaktadır. Özellikle atipik kistik fibrozis veya normal/sınırdaki ter testi alınan tablolarda, klasik metotların yetersiz kalması söz konusudur.¹⁰ Bu tip tabloların tanısını gerçekleştirmek için genetik analiz mutlaka gerekmektedir. Tanının geç koyulması durumunda oluşacak komplikasyonlar ve tedavi masrafları düşünüldüğünde, genetik analizin önemi ortaya çıkmaktadır.

7. Merkezimizde çalışılan kistik fibrozis testleri:

Merkezimizde Kistik Fibrozisin tanısını hedefleyen üç farklı analiz çalışılmaktadır (Tablo 5). CFTR'nin 27 ekzonlu büyük bir gen olduğu göz önünde bulundurularak, tüm gen sekansından önce 20 günde sonuçlanabilen 36 mutasyon testinin yaptırılması önerilmektedir.

Tablo 5. Kistik Fibrozis Mutasyon Testleri

Test Adı	Mutasyon/ Ekzon	Tanı Değeri	Süre
KF 36 Mutasyon Analizi	CFTR En Sık 36 Mutasyon	%60-70	20 gün
KF 500 Mutasyon Analizi	CFTR 8 Ekzon 500 Mutasyon	%70-90	1 Ay
KF Tüm Gen Analizi	CFTR Geni Tüm Gen Analizi	%98.7	3 Ay

8. Genetik Danışma

CFTR-ilişkili hastalıklar otozomal resesif olarak aktarılmaktadır. Kistik fibrozis hastası bireyin kardeşleri ve CAVD hastası bireylerin erkek kardeşleri %25 sağlıklı, %50 taşıyıcı, %25 hastalık riski altındadır.¹ Hastalığın kalıtım karakteri düşünüldüğünde

- Hasta veya taşıyıcı bireylerin akrabaları

- Hasta veya taşıyıcı bireylerinin yeni doğacak çocukları

yüksek risk grubundadır. Olası mutasyonların tespiti, riskli bireylerde yapılacak mutasyon taramalarıyla belirlenebilmektedir. Ayrıca yeni doğacak çocukların, ebeveynlerinden mutasyon alıp almadığı, prenatal (doğum öncesi) dönemde gerçekleştirilebilen "bilinen mutasyon taramasıyla" belirlenebilmektedir.¹

Referanslar

1. Genereviews. CFTR-Related Disorders. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/br.fcgi?book=gene&part=cf>
2. Castellani C., Cuppens H. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008; 7(3):179-96.
3. Firth H., Hurst J. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford University Press, Oxford (2005), pp. 292-294
4. Ratjen F., Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003 22;361(9358):681-9.
5. Wolfenden LL., Schechter MS. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2009; 10(1):32-6. Epub 2008
6. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352: 1992-2001.
7. Rosenstein BJ. Making and confirming the diagnosis. In: Orenstein DM, Stern RC (eds). Treatment of hospitalized cystic fibrosis patient. New York: Mackel Dekker Inc., 1998: 1-35
8. World health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004). 12.11.09 tarihinde <http://www.who.int/genomics/publications> adresinden alınmıştır.
9. Richards CS, Bradley LA. et al. Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing. Genet Med. 2002; 4(5):379-91.
10. Dequeker E., Stuhmann M. et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. Eur J Hum Genet. 2009; 17(1):51-65. Epub 2008.
11. Feldmann D, Coudere R, Audrezet MP, et al. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. Hum Mutat 2003; 22: 340-6
12. Kiper N. Kistik Fibrozis; Ülkemizdeki Durum. Güncel pediatri. 2007. Cilt:5 Sayı: 1