

Tsüstiline fibroos 5aastasel poisil: haigusjuhu kirjeldus

Maire Vasar^{1, 2}, Anne-Ly Miggur², Piia Mürsepp¹, Tiina Kahre¹ – ¹TÜ lastekliinik, ²TÜ Kliinikumi lastekliinik

tsüstiline fibroos, nina polüpoos

Tsüstiline fibroos ehk mukovistsidoos (TF) on valge rassi hulgas esinev kõige sagedasem geneetiline haigus. Tegemist on autosoom-retsessiivse haigusega, mille tagajärjel tekib eksokriinnäärmete düsfunktsioon. Kliiniliselt võib haiguspilt olla väga erinev, kuid klassikalistel juhtudel esineb progresseeruv obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ja klooriioonide kontsentratsiooni suurenemine higis. Nina polüpoosi esineb 26–56%-l TF-haigetel. Kui lapsel leitakse ninapolüübid, on vajalik edasine uurimine tsüstilise fibroosi suhtes isegi siis, kui patsiendil muid kaebusi ei ole. Artiklis on kirjeldatud haigusjuhtu, kus diagnoositi tsüstiline fibroos 5 aasta vanusel polüüpidega poisslapsel.

Tsüstiline fibroos (TF) on kõige sagedasem geneetiline haigus valge rassi hulgas (1). TFi ehk mukovistsidoosi kirjeldas esimesena Dorothy Hansine Andersen 1938. aastal (2).

Epidemiologia

TF on sagedasim letaalne autosoom-retsessiivselt pärilik, progresseeruv multisüsteemne haigus. Euroopas on haiguse esinemissagedus keskmiselt 1 : 2500 (3), kuid see varieerub suuresti geograafiliselt ja rahvastikurühmiti. Eestis on TFi esinemissagedus 1 : 7700 (4), Soomes seevastu 1 : 25 000 (5).

Patofüsioloogia ja geenimutatsioonid

Haigus on tingitud mutatsioonist tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (TFTR), mis asub 7. kromosoomi regioonis q31.2. Geenimutatsioone on tänaseks leitud üle 1200, kuid üle maailma on teada ainult 5 mutatsiooni, mille sagedus ületab 1% kõikidest geenimuutustest (3, 6). Esimesena kirjeldatud ja kõige levinum geenimutatsioon on F508del, mida on leitud 67%-l TF-haigete kromosoomidest (3). Põhjamaades, kaasa arvatud Eestis, on teiseks kõige enam levinud mutatsiooniks 394delTT (4). TFTR geen kodeerib valku, mis peamiselt funktsioneerib klooriioone

transportiva kanalina elundite epiteelkudedes, näiteks kopsudes, sooles, kõhunäärmes, maksas, sapipöies, süljenäärmetes, higinäärmetes, munandites ja emakas (3). Häiritud on Cl⁻ vahetus, mis viib Na⁺ ja vee suurenend absorptsioonini kõigis keha sekreetides ning olulise sekreetide viskoossuse tõusuni.

Kliiniline pilt

TF-haiget iseloomustab kompleksne mitme elundi haaratus, kusjuures kliiniline väljendus võib varieeruda raskest kahjustusest (kopsud, pankreas, mehe reproduktiivne trakt) kuni kerge kahjustuseni (seedetrakt) või asümptomaatiliseni (higinäärmed). Kuigi kõige suurem roll arvatakse selles olevat patsiendi genotüübil, on olulised ka keskkonnategurid nagu patsiendi toitumus, ravirežiim, suitsetamine. Perikonna ja kaksikute uuringust on selgunud, et sama genotüübiga ning sarnastes keskkonnaoludes kasvanud patsientidel esineb siiski olulisi erinevusi haiguse raskuses ning kulus, viidates modulaatorgeenide olemasolule sarnase TFTR genotüübi korral (3). TF sümptomid võivad esmakordselt avalduda mis tahes vanuses, kuid enamikul haigeist ilmnevad haigusnähud siiski esimestel eluaastatel.

TF-haiged on vastuvõtlikud respiratoorsetele infektsioonidele hingamisteedes esineva sitke,

Tabel. Tsüstilise fibroosi kliinilised ilmingud

1. Krooniline sinopulmonaarne haigus
 - püsiv kolonisatsioon/infektsioon TF-i tüüpiliste bakteritega: *S. aureus*, *H. influenza*, mukoidne ja mitter mukoidne *P. aeruginosa*, *B. cepacia*
 - krooniline köha ja röga eritus
 - püsivad muutused kopsuröntgenil: bronheктаasiad, atelektaasid, infiltraadid, hüperinflatsioon
 - alumiste hingamisteede obstruktsiooni nähud
 - ninapolüübid; varjused põskkoobastes röntgen- või kompuutertomograafilisel uuringul
 - trummipulksõrmed, uuriklaasküübed
2. Gastrointestinaalsed ja toitumuslikud häired
 - seedetrakt: mekooniumiileus, distaalne intestinaalne obstruktsiooni sündroom, rektumiprolaps
 - pankreas: ekso- ja endokriinne puudulikkus
 - maks: fokaalne biliaarne tsirroos või multiloblaarne tsirroos
 - toitumuslikud häired: kaalu- ja kasvupeetus, hüpoproteineemia ja tursed, rasvlahustuvate vitamiinide puudulikkus
3. Soolakaotussündroom
 - äge soolakaotus
 - krooniline metaboolne alkaloos
4. Meestel: obstruktiivne azoospermia

tihke lima tõttu, mis on heaks söötmeks bakteritele. Sagedamini esinevad bakterid on *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Proteus* (1). Kuigi mitmed patogeenid osalevad, on *Pseudomonas aeruginosa* ja *Burkholderia cepacia* olulisemad kroonilise kolonisatsiooni ning infektsiooni tekitajad (7). Hingamisteede krooniline kolonisatsioon/infektsioon on haiguse kulu, raskuse ja suremuse seisukohalt määravaks teguriks.

Diagnoosimine

TF diagnoos põhineb kliinilistel tunnustel ja higikloriidide määramisel (7, 8). Iseloomulik on klassikaline sümptomite triaad: krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ning klooriionide arvu suuremine higis (vt tabel). Samas ka mitte kõigil, vaid 85%-l TF-i klassikalistel juhtudel esineb pankrease puudulikkust (9). Enamikul juhtudel (98%) kinnitab TF diagnoosi suurenenud kloriidide kontsentratsioon higis. Kloriidide kvantitatiivne määramine higis on siiani kõige odavam ja kindlama diagnostilise väärtusega test TF diagnostikas. Higi kogutakse pilokarpiin-iontoforeesil, kasutatakse standarditud meetodit (Gibson-Cooke) (10). Kloriidide sisaldus >60 mmol/l kinnitab TF diagnoosi. Siiani kasutusel olnud Suurbritannia juhiste järgi on peetud kloriidide normi alumiseks piiriks 40 mmol/l (10). Viimastel aastatel on uuringutega leitud 2 TFTR mutatsiooniga TF patsienti, kelle higikloriidide kontsentratsioon jääb vahemikku 30–60 mmol/l (11).

TF esineb sarnase sagedusega patsientide rühmas, kellel higikloriidid on vahemikus 30–40 mmol/l, ja neil, kellel higikloriidid on vahemikus 40–60 mmol/l (11). Seetõttu on TF diagnoosi tööühm (*Diagnostic Working Group*) teinud ettepaneku kasutada TF algoritmis kloriidide normi ülemise (*cut off*) piirina 30 mmol/l (12, vt jn 1). Ligikaudu 2%-l TF-haigetel võib haigus kulgeda atüüpiliselt: sel juhul esineb krooniline sinopulmonaarne haigus, pankrease puudulikkus ja piiripealne (30–60 mmol/l) või normiväärtustes higikloriidide kontsentratsioon (<30 mmol/l) (7, 8). On ka patsiente, kellel haigus kulgeb monosümptomaatilisena (nt elektrolüütide nihked, pankreatiit, maksa kahjustus, rinosinusiit või obstruktiivne azoospermia) (7, 8, 13).

Ülemiste hingamisteede sümptomiteks on TF-haigeil radioloogiliselt nähtavad limaskestast muutused paranasaalõontes, krooniline või korduv rinosinusiit ja ninapolüpoos (14). Erinevate uuringute andmeil esineb TF-haigetel nina polüpoosi sageli: 26–56%-l lapseas (15, 16) ja 35–40%-l täiskasvanueas (17). Alla 5aastastel esineb nina polüüpe harva (14). Sarnaselt kirjanduse andmetega on krooniline rinosinusiit üks kõige sagedasemaid komplikatsioone ka Eesti TF-haigetel, kuid nina polüüpe oli 41-st jälgitud patsiendist diagnoositud vaid kolmel (4). Uuringutest järeldub, et ninapolüpoosi on enam leitud nendel TF-patsientidel, kellel oli tehtud endoskoopilised uuringud (15, 17). Eesti TF-haigetel süstemaatilist endoskoopilist uuringut pole tehtud.



Joonis 1. TF diagnoosimise algoritm (de Boeck jt 2006).

TF – tsüstiline fibroos, TFTR – tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaator, nina PD (nasal potential difference) – elektriliste potentsiaalide vahe määramine nina epiteelil.

Nina polüübid võivad 2%-l juhtudest olla TF-i esmaseks sümptomiks (15). Triglia ja Niccolase uuringu põhjal on lastel nina polüüpide sagedasimaks põhjuseks (55%) just TF (18). Selgust ei ole siiani, kas polüübid on TF-haigel tekkinud sekundaarselt kroonilisest rinosinusiidist ja põletikust või on see iseseisev genotüübist sõltuv haigusseisund. Jorissen kolleegidega näitas 1999. a, et rinosinusiitide ja polüpoosi vahel esineb nn genotüübi-fenotüübi seos (14), kuigi varasemad tööd sellist korrelatsiooni ei näidanud (19). Nii Jorisseni kui ka Kingdomi uuringud viitasid, et just F508del homosügootidel esines suurem risk kirurgilist ravi vajanud nina polüpoosiks (14, 20). Kuid viimased uuringud siiski ei kinnita geneetilise eelsoodumuse

tähtsust massiivse nina polüpoosi tekkes TF-haigetel (21, 22). Olemasolevatest töödest ilmneb pigem, et nina polüpoosiga TF-haigetel esineb kergema kuluga kopsuhaigus, haigus on diagnoositud hilisemas eas ning seega on ka elulemus ja prognoos paremad (20, 23). Igatahes võib haiguse kulgu ja raskust ka polüüpidega TF-haigetel vägagi varieeruda.

Ravi

Tsüstilise fibroosi ravi eesmärk on eelkõige hingamisteede kroonilise kolonisatsiooni ja/või infektsiooni ravimine ning kopsufunktsiooni säilitamine. Oluline on igapäevane seedeensüümide asendusravi, piisava kaloraazi tagamine, kompli-

katsioonide vältimine ja psühholoogilise rahulolu tagamine (7).

Haigusjuht

2000. aasta septembris sündinud 5aastase poisslapse suunas perearst TÜ Kliinikumi lastekliiniku kõrva-nina-kurguarsti konsultatsioonile suurenenud ninaneelumandli tõttu.

Anamnees

01.03.2006 selgus eriarsti vastuvõtul, et patsient on korduvalt põdenud keskkõrvapõletikke ning lisaks on probleemiks alates sünnist esinev pidev nohu. Patsient oli 2002. aastal kaks korda pöördunud TÜ lastekliiniku kõrva-nina-kurguarsti juurde pikkade nohude ja amokitsilliinile allutatamate kõrvapõletike tõttu. Mõlemal korral kirjeldas arst ninas väga tugevat turset ja rohket purulentset sekreeti ning diagnoosis lapsel kahepoolset sekretoorset otitiiti ja kahepoolset põskkoopapõletikku. Edaspidi on laps põdenud igal aastal korduvalt rinofarüngiite ning 2006. aasta jaanuaris taas ägedat sekretoorset kõrvapõletikku.

Varasemast anamneesist on teada, et patsient on sündinud esimesest rasedusest esimesest sünnitusest ajalise lapsena sünnikaaluga 3780 g, pikkusega 51 cm ja Apgari hinnetega 1. minutil 8 ning 5. minutil 9. Kasvus ja kaalus on juurdekasv olnud eakohane. Seedeprobleeme ema sõnul lapsel ei ole olnud. Pikki kõhaga kulgevaid haigusi, bronhiite ja kopsupõletikke patsiendil diagnoositud ei ole. Peres geneetilisi haigusi ei ole teada. Täiendavast anamneesist selgus siiski, et patsiendi isa vend on surnud imikueas täpsustamata kopsuhaigusesse.

Objektiivne leid

Poisi füüsiline areng oli eakohane. Pikkus 120 cm (90 tsentiili), kaal 22 kg (75 tsentiili). Esines mõõdukas ninahingamise takistus. Objektiivselt oto- ja oroskoopia oli patoloogilise leiuta, eesmisel rinoskoopiaal olid nähtavad bilateraalselt keskmistes ninakäikudes polüübid. Teiste elundkondade leid oli iseärasusteta. Kõrva-nina-kurguarst diagnoo-

sis patsiendil nina polüpoosi ja määras raviks intranasaalse steroidi. Kuna lastel esineb ninas polüüpe väga harva, siis jäi kahtlus tsüstilise fibroosi suhtes ja last konsulteeris ka laste allergoloog-pulmonoloog.

Uuringud

Nahatorketestidega võimalikku allergeeni ei selgunud. Röga bakterioloogilises analüüsis isoleeriti *Haemophilus influenzae*. Kolmel korral kogutud higis oli higikloriidide sisaldus suurenenud **75,7, 75,3 ja 71,6 mmol/l**, mille alusel poisil diagnoositi TF.

Molekulaargeneetilisel uuringul leiti TFTR geeni 245 sagedasema mutatsiooni analüüsil patsiendi ühes alleelis mutatsioon **394delTT**, s.t et ta on heterosügoot nende muutuse suhtes.

Röntgenuuringul paranasaalõõntest ilmnes difuusne varjustus mõlemas põskkoopas. 17.04.2006 tehti peast kompuutertomograafiline (KT) uuring, kus kirjeldati mõlemapoolset kroonilist põskkoopapõletikku ja nina polüpoosi. Kompuutertomograafia kirjeldus (vt jn 2): ajukoos koldeleidu, struktuuri muutusi ei sedasta. Liikvoriruumid normipärase konfiguratsiooniga, laius ealine. Põskkoopad



Joonis 2. Kompuutertomograafiline uuring peast: põskkoopad on totaalselt varjustatud, varjustus inhomogeenne – tihedamad alad vahelduvad vähem tihedatega. Varjustus ulatub ka keskmistesse ninakäikudesse.

totaalselt varjustatud, varjustus inhomogeenne – tihedamad alad vahelduvad vähem tihedatega. Varjustus ulatub ka keskmistesse ninakäikudesse – tõenäoliselt tegemist nii kroonilise põletiku kui ka polüüpidega. Sarnane varjustus kiilluu-urgetes. Sõelluurakustikus vähesel määral paksenenud limaskest. Otsmikuurked väikesed, varjustuseta. Ninaneelus väike adenoid – sagitaalmõõdus alla 1/2 ninaneelust.

09.06.2006 oli pois konsultatsioonil TÜ Kliinikumi kõrvakliinikus (dr Ene Kivirüüt). Kinnitust leidis adenoidide hüpertroofia, kroonilise rinosinusiidi ja polüüpide diagnoos. Planeeritud adenoidektomia koos FESS operatsiooniga toimus detsembris 2006.

06.02.2007 tehtud rindkere otseülesvõttel on nähtav vasakul retrokardiaalselt, enam basaalselt kopsujoonise tugevnemist ja vähest deformatsiooni.

06.02.2007 tehtud ka kopsu KT-uuring, kus vasema kopsu basaalses osas, peamiselt S10 projektsioonis on väikesed bronhid paksenenud seinaga, laienenud. Esineb röga retensioon väikesel lokaalsel alal S10-s. Paremas kopsus olulisi muutusi ei ole. Seega ka KT-leid sobib TFile.

TF diagnoos esitatud haigusjuhul põhineb kliinilistel tunnustel (krooniline sinopulmonaarne haigus – nina polüübid ja krooniline kõha/röga eritus) ning suurenenud higikloriidide kontsentratsioonil (vt jn 1). DNA diagnostikal selgus ainult üks, kuigi tüüpiliselt rasketele tagajärgedele viiv mutatus, 394delTT, TFTR geenis. Selle muutuse korral valgu süntees katkeb juba väga alguses

ja selle alleeli poolt funktsioneerivat klooriiooni kanalit ei sünteesita. Kuna kindel higikloriidide sisalduse suurenemine on olemas, järelkult on ka patsiendi teises alleelis mutatus, mida veel leitud pole. See mutatsioon on tõenäoliselt leebem, kuuludes nn mutatsioonide klassi, mille korral on küll klooriiooni kanal rakumembraanis olemas, kuid tema funktsioon (kanali avanemine, juhtivus või üldhulk) on häiritud. Kuna tegemist on poisiga, võib olla kahjustatud ka reproduktiivne trakt (*vas deferens*). TF diagnoosiga meessoost patsientidest on 98% infertiilsed. Kirjanduses on näidatud, et kui alles on jäänud vaid ligikaudu 10% valgu, st kloorikanali funktsioonist, siis kõige kergemini tekibki *vas deferens*'i kahjustus – oblitereerumine ühe või kahepoolsena (24). DNA diagnostika poolelt vajaks patsient põhjalikumaid uuringuid, näiteks kogu TFTR geeni 27 eksoni nukleotiidsel järjestuse sekveneerimist (määramist), et leida ka teises kromosoomis olevat muutust. Kindlasti tuleb soovitada perekonnale geneetiku konsultatsiooni, et selgitada pere järgmiste laste võimalikke riske ning prognoosi haige reproduktiivses eas.

Kokkuvõte

Kuigi TFi peetakse klassikaliseks monogeenseks haiguseks, võib see olla väga varieeruva kliinilise pildiga. Nina polüüpide esinemisel lastel tuleb alati kahtlustada TFi ja määrata higis kloriidide sisaldus.

Tänuavaldus

Artikli autorid tänavad dr Ene Kivirüüti igakülgse abi eest patsiendi kirurgilisel konsulteerimisel.

Kirjandus

1. Cystic fibrosis in the 21st century. Bush A, Alton EW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. London: Karger; 2006.
2. Andresen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. Am J Dis Child 1938;56:344–99.
3. Welch MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. Sci Am 1995;273:52–9.
4. Kahre T. Cystic fibrosis in Estonia. Dissertationes biologicae Universitatis Tartuensis, ISSN 1024-6479; 88. Tartu: Tartu University Press; 2004.
5. Kere J, Estvill X, Chillon M, et al. Cystic fibrosis in a low-incidence population: two major mutations in Finland. Hum Genet 1994;93:162–6.
6. Cystic fibrosis mutation database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr>
7. Rosenstein BJ, Zeftlin PL. Cystic fibrosis. Lancet 1998;351:277–82.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998;132:589–95.

9. Walkowiak J. Assessment of maldigestion in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004;145:285–7.
10. Association of Clinical Biochemistry. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. Report from the Multidisciplinary Working Group; 2002. <http://www.acb.org.uk>
11. Lebecque P, Leal T, De Boeck C, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:757–63.
12. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al on behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627–35.
13. Wallis C. Atypical cystic fibrosis – diagnostic and management dilemmas. *J R Soc Med* 2003;96(Suppl 43):2–10.
14. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1412–6.
15. Stern RC, Boat TF, Wood RE, et al. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982;136:1067–70.
16. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:1081–6.
17. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:19–22.
18. Triglia JM, Nicollas R. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope* 1997;107:963–6.
19. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, et al. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology* 1996;34:194–7.
20. Kingdom TT, Lee KC, FitzSimmons SC, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyps requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1209–13.
21. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:481–9.
22. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2003;28:125–32.
23. Lee AB, Pitcher-Wilmoit RW. The clinical and laboratory correlates of nasal polyps in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1982;4:209–14.
24. Blau H, Freud E, Mussaffi H, et al. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2002;87:135–8.

Summary

Cystic fibrosis in a 5-year-old boy: a case report

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common life-shortening autosomal recessively inherited diseases among the Caucasians, with an incidence of about 1 in 2500. In Estonia the incidence rate is 1 CF patient in 7700 live births. CF is a generalized exocrinopathy characterized by chronic progressive obstructive pulmonary disease, intestinal malabsorption secondary to pancreatic insufficiency and increased levels of sweat electrolytes. It is caused by mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene within region q31 on chromosome 7. Defects of the protein product of this gene result in failure of ion transport across the respiratory and exocrine gland cell epithelium, with water being osmotically retained in the cells. The mucus becomes 30–60 times more viscous than normal and stasis of secretions with infective sinusitis ensues. Persistent infection may be the cause of the characteristic chronic hyperplastic mucosal changes and polyps formation. Nasal polyps are rare under the age of 5, but are found in 26–56% of CF patients above the age of 5.

We present a case of a 5-year-old boy with nasal polyps and cystic fibrosis. The patient presented to the otolaryngologist with a history of recurrent sinus infection and enlarged adenoids. The main presenting symptoms were chronic rhinosinusitis and obstructive polypoid masses within both nasal cavities detected by direct visualisation, which had been confirmed by computed tomography. He had normal height and weight growth without manifestations of pancreatic insufficiency or chronic endobronchial infections. Spirometry was normal and skin prick tests to common inhalant allergens were negative. Sweat chloride concentrations ranged between 71.6 and 75.7 mmol/l, identifying cystic fibrosis in this patient. Genetic analysis showed that the patient had heterozygous mutation 394delTT in the CFTR gene.

CF should be considered in any child with nasal polyps and sweat electrolyte analysis must be done.

maire.vasar@kliinikum.ee