

BİR ERİŞKİNDE KİSTİK FİBROZİS* (MÜKOVİZİDOZİS)

Doç. Dr. İbrahim ÖZTEK(**) • Doç. Dr. Recep AYDİLEK(***) •
Yrd. Doç. Dr. Kunter BALKANLI(****) • Dr. Kâmil CERRAHOĞLU(***) •
Yrd. Doç. Dr. Ergün UÇMAKLI(**)

ÖZET: Kistik fibrozis (CF), otozomal resesif irsi bir hastalıktır. Ekzokrin bezlerin koyu yapışkan mukus salgılamaları ana problem olup, başlıca belirtileri solunum sisteminde, daha sonra pankreas ve gastrointestinal sistemde görülür. Her ne kadar aile anamnezi tanıyı düşündürse de, kesin tanı için terde yüksek sodyum ve klorürü göstermek gereklidir?

SUMMARY: *En adult cystic fibrosis (Mucoviscidosis).* Cystic fibrosis is an autosomal recessive inherited disorder. Its main problem is viscous mucous production of exocrine glands. Majory features are established in respiratory system, and then pancreas, gastrointestinal system. However the family background makes the diagnosis, for the definite diagnosis to show high level of sodium and clorur in sweat needs.

GİRİŞ

Kistik fibrozis veya Mukovizidozis, Mendel kanunlarına göre kalıtımla geçen otozomal resesif genetik ölümcül bir hastalıktır (1, 2, 3). Belirtileri, tüm olgularda değişen ölçülerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, % 80'in üstünde pankreatik yetersizlik, abdominal, gastrointestinal ve ekzokrin bezlere sahip organlardaki bozukluklardır. Her ne kadar asıl anormallik, ekzokrin guddelerden koyu yapışkan mukus salgılanması ise de, ter ve tükürük bezi salgılarında da önemli değişiklikler mevcuttur (1, 3, 4, 5, 6, 11, 16).

Homozigot olan hastanın anne ve babası heterozigottur. Beyazlarda daha fazla görülür. Seks ayrımı yoktur. Görülme oranı 1/2000-3500'dür. Genellikle süt çocukları ve çocukların hastalığı olup, çocuklar, erişkin yaşa gelmeden, ağır pankreatik yetersizlik sonucu mekonyuma bağlı ileustan kaybedilirler. Gittikçe artan sıklıkta erişkinlerde de rastlanmaktadır. Erişkinlerde ölüm, ilerleyen akciğer hastalığı sonucu solunum yetmezliği ve korpulmonaledendir (1, 2, 3, 4).

Hastalığın patogenezi ve fizyopatolojisi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bilhassa akciğer, pankreas ve diğer organlarda kalsiyum ve lipidden zengin, erimesi güç, koyu, yapışkan hiperpermeabl mukoprotein sekresyonunun, sillerin hareketini engellemesi, boşaltım kanallarının tıkanması ve asinüs atrofileri ile fibrotik, nekrotik, değişiklikler başlıca patogenezi oluşturmaktadır (1, 4). Hastalığı olan veya taşıyan kimselerde serumlarının euglobulin fraksionunda bir silioinhibitör, siliotoksik faktör bulunmuştur (1).

Pankreatik enzimlerin eksikliği nedeni ile dışkı yağlıdır. Anormal intestinal mukoproteinler ve yapışkan mukus artışı ileusa neden olur (1). Pankreas yetmezliğinden asinüs ve duktulilerin atrofi ve dilatasyonu sorumludur. Karaciğerde müsinöz safra sekresyonla-

(*) I. Akciğer Hastalıkları Kongresinde tebliğ edilmiştir. 22-23 Mayıs 1989, İstanbul.

(**) GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Servisi-İstanbul

(***) GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Göğüs Hastalıkları Kl.-İstanbul

(****) GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Göğüs Cerrahi Kl.-İstanbul

rı duktus dallarını tıkar. Koyulaşmış safra kesesi mukusu veya mukozal hiperplazi, atrofiye giden kistik duktus stenozunu oluşturur. Safra taşları, anormal safra tuz metabolizmasına ve anormal safra kesesi fonksiyonuna bağlıdır (5, 10). İntra veya ekstrahepatik obstrüksiyon oluşturmuş Kistik Fibroziste uzun süreli neonatal sarılık görülmektedir (12). Hepatik tutulma yavaş yavaş siroza değişir. Radioimmün deneylerle primer safra asitlerinin bağlı serum konsantrasyonları ile cholic ve chenodexychoic asitler tesbit edilerek, Kistik Fibrozis ile karaciğer tutulumu arasındaki bağlantı kurulur (10, 14). Pankreas ve hepatobilyer değişiklikler yaşla artar (5). Bronşektazi ise değişmez (13).

Elektromikroskopik çalışmalarla solunum sistemi, pankreas ve barsak gibi organların epitelyal hücrelerinin hem mitokondrium ve golgi aparatlarında, hem de kendilerinde sıkı yapışıklıklar ortaya konmuştur. Trakeal subkumozal glandlarda dilatasyon, lumenlerinde PAS (+) materyel, hücrelerde de PAS (+) granüller bulunmaktadır. Trakea epitelyumları atrofik veya squamous metaplazi göstermektedir. Mikrovillusları yoktur (11).

Radyolojik olarak; akciğer grafilerinde nodüler opasite, lobar tipte yaygın pnömonik hiperinfiltrasyon, bronşial belirginlik, atelektazi, büllöz amfizem, bronşektazi ve multibl bronşioler abse bulguları izlenir (1, 4). Karın röntgenogramları tipik intestinal obstrüksiyonu gösterir (3). Abdominal tanıda ultrasonografik tetkiklerden de yararlanılır (5).

Prenatal tanı, amniotik sıvıdaki mikrovillar peptidazlar, disakkaritler veya alkalin fosfat izoenzimlerinin aktivitelerinin azalmasının saptanması ile yapılır (11).

Tedavide; bu konuda uzmanlaşmış sağlık birimlerinin ve psikolojinin önemi büyüktür. Bronşial drenaj, solunum egzersizleri, fizik aktivite, nemli çadır solunumu, bazı hava ve ilaç inhalasyonu, bronkodilatatörler ve antibiyotikler, ileusta da cerrahi girişim uygulanır (1, 4).

Pankreatik yetmezlikte, tedavi yönlendirmesi gıdaların yağ miktarına göre pankreatik enzim replasmanını içerir. Yeterli enzim replasmanına rağmen devam eden steatorelerde, antiasitler, histamin H₂ reseptör antagonisti ve düşük yağlı diyet verilmesi ile düzelme sağlanabilir (1).

OLGU

G.K. 45 yaşında kadın. Klinik protokol no: 2862/88, Patoloji protokol no: 3623/88.

Göğüs ve sol yan ağrısı, sabahları uyandığında eklemlerinde ağrı ve hareketsizlik, 3-5 gün ara ile sancılı ve sümüksü dışkılamaya yakınmaları ile hastanemize başvuran hasta göğüs cerrahi kliniğine yatırıldı.

Özgeçmişinde; Apendektomi (1972), diskal herni (1978), safra kesesi (1983), total histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi (1986) operasyonları, çocukluğunda da ateşlenme, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları tanımlıyor.

Soygeçmişinde özellik yok.

Fizik muayenede; dikkati çeken oskültasyonla her iki bazalda inspiyumda nadir kre-pitasyon, karında operasyon izleri mevcut.

Labaratuar muayenesinde; Sedimentasyon, kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, idrar ve tüm kan tetkikleri ve birkaç kez yapılan balgamın sitolojik tetkiki normal bulunmuştur.

Radyolojik olarak; normal ve tomografik rie grafilerinde, sol parakardial ve bazalda birkaç Cm. çaplarda düzensiz iki ayrı kitle imajı, sağ akciğer alt lop bazalında da benzer bir görünüm mevcuttu. Bunlar solid kitleler olarak değerlendirildi (Resim 1). Bilgisayarlı tomografi raparunun, Hamartom şüphesini vurgulaması üzerine Torakotomiye karar verildi.

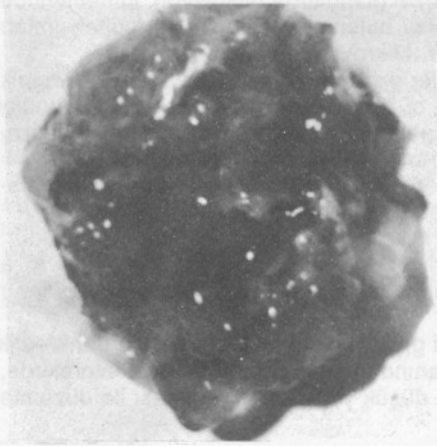
Yapılan eksplorasyonda, sol akciğer alt lop posteriror bazal segmentteki kitleden alınan jelatinöz yapıdaki dokuya Frosen Section uygulandı. Sonucun, "AKCİĞERİN KİSTİK FİBROZİSİ" gelmesi üzerine 6x8x8 Cm. boyutlarda (Resim 2), ve daha küçük, solid ve kistik alanlardan oluşmuş, parlak, mukoid, yumuşakça, düzensiz kitleler sağlam kısımlarla birlikte çıkarıldı.

Mikroskopik olarak; alveol duvarları normal veya hiyalini kalınlaşma, bazen parçalanma ve veziküler tipte amfizem göstermektedir. Kapillerler dolgun, duvarları kalınca olup,

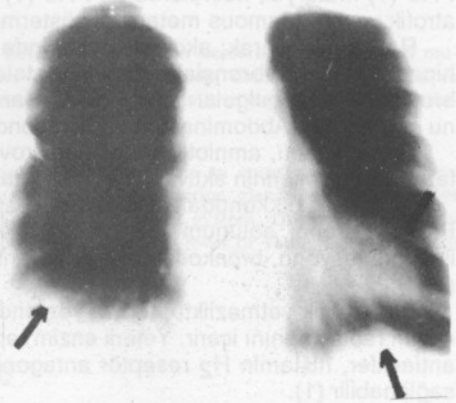
yer yer oblitere dir. Parankimin büyük bir kısmı lobülasyonlar oluşturmuş küçüklü büyüklü hiyalinize fibroz alanlar haline dönüşmüştür (Resim 3). Bu alanların çevrelerinde yoğun kronik iltihabi infiltrasyon izlenmektedir. Dikkati çeken en önemli bulgu ise, alveolleri, bronşio lleri, hatta parankimi dolduran bazofilik mukus birikintileri ve göllenmeleridir (Resim 4). Bu kuvvetle PAS (+) reaksiyon vermektedir. Dilate duktus ve bronşio llar ile bronş duvarlarındaki glandlar mukustan zengin, şişkin proliferatif epitelyumlarla döşelidir (Resim 5).

Tanı; "KİSTİK FİBROZİS"dir.

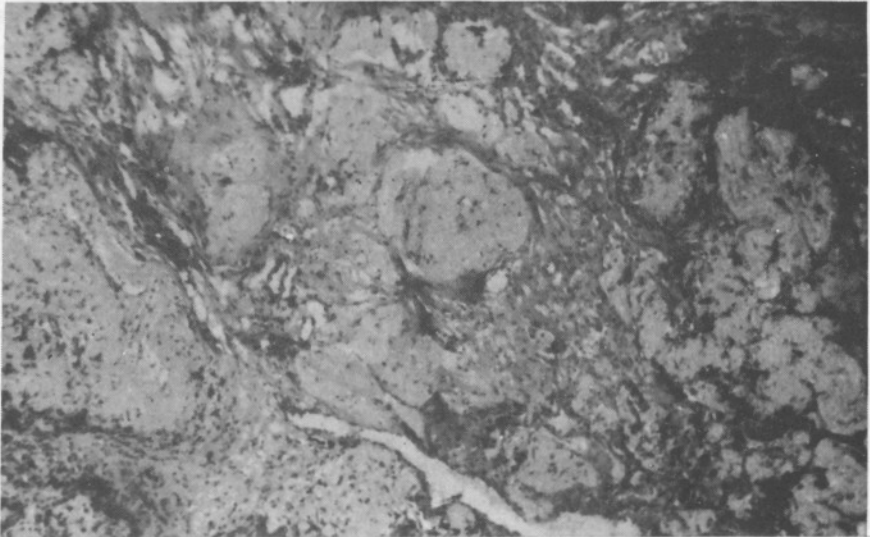
Histopatolojik tanının Kistik Fibrozis çıkması üzerine, bu yönde yoğunlaştırılan tetki-



Resim 1: Tomografide, sol parakardial ile sol ve sağ bazalda düzensiz opasiteler.

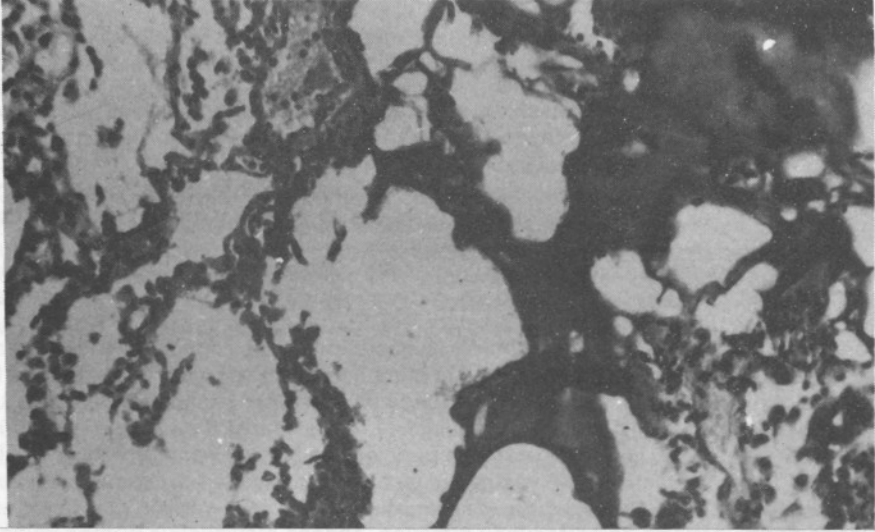


Resim 2: 8 Cm. büyük çaptaki kitlenin makroskopik görünümü.

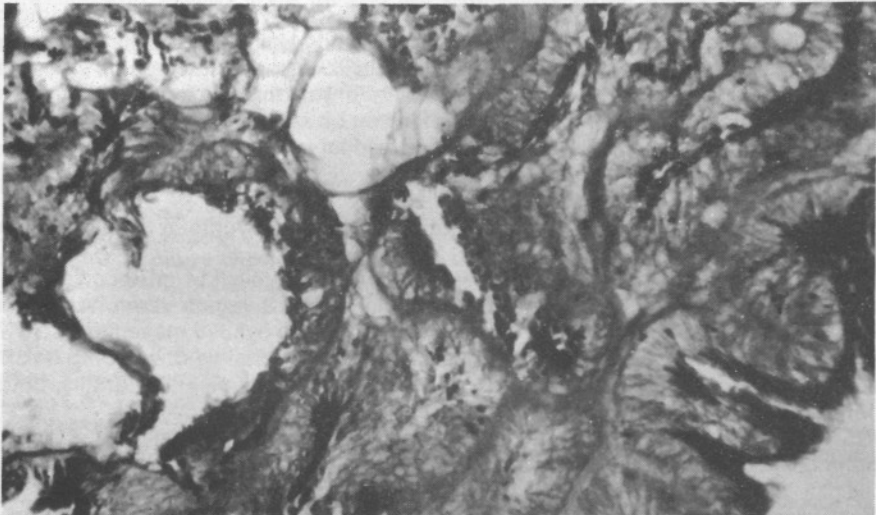


Resim 3: Nodüler fibroz alanlar ve mukus birikimi (H.E X 40).

klerde, terde klörür 71 mEq/l (N: 0-35), terde sodyum 70 mEq/l (N: 10-45), terde potasyum 16 mEq/l (N: 5-17), kanda lipaz 63 U/l (N: 10-190), amilaz 54 U/l (N: 70-220), dışkıda total yağ 9 gr/gün (N: 7 gr/günden az) bulundu. Dışkıda tripsin aktivitesi için, röntgen filminde jelatin dijetsiyonu görülmedi. Balgam kültüründe pseudomonas aeruginoza üremedi. BAL da IG G, A ve E düzeyleri normal değerlerde bulundu.



Resim 4: Amfizematöz alveoller ve parankimi dolduran mukus göllenmeleri (H.E X 100).



Resim 5: Dilate bronşiol ve duktusları döşeyen mukustan zengin şişkin epitelyumlar (H.E X 100).

TARTIŞMA

Kistik fibroziste tutulan organlarda morfolojik değişiklikler, ekzokrin bezlerin sekresyonlarının, içlerine boşaldığı tüplerin, tıkanması sonucu meydana gelir (1, 3). Bir araştırmada hava yolları sekresyonlarının lipid içeriğinin arttığı ve sekresyonların çözülemez olmasından, tıkanmanın meydana geldiği gösterilmiştir (3, 5). Azalmış mukosilier transport yüzünden ve bir serum inhibitör faktörü aracılığı ile pseudomonas organizmalarının alveolar makrofaj fagositozuna uğraması nedeni ile lokal savunma eksiktir. Bu nedenle de daima enfeksiyon söz konusudur. Bronşlarda kısmen veya tamamen hava geçişini engelleyen mukus, fokal ateletaksi, pnömoni, bronşiyoler obstrüksiyon ve dilatasyon, silendrik ve kistik bronşektazi, apseler, spontan pnömotoraks, daha sonra da solunum yetmezliği ve korpulmonaleye neden olur. Bronşektazi sonucu ortaya çıkan hemoptiziler öldürücü olabilir. Pankreasta da duktusları tıkayan yapışkan mukus, asinüs atrofi ile organı baştan başa fibrotik, nekrotik değişikliğe uğratır (1, 3, 4, 5).

1979 yılında Di Sant' Agnese ve Davis, Kistik fibrozisli 307 serilik bir çalışmada, % 95'inde pankreatik yetersizlik bildirdiler. Diabetes Mellitus yaygın olmamakla beraber % 40'ında glukoz intoleransı, % 5-10'unda da siroz ve kolelitiazis vardı (5).

Judy Palmer ve arkadaşlarının bir çalışmada, 78'i erkek, 64'ü kadın 142 Kistik Fibrozisli hastanın 2-25 yaş arasında olduğu gözlemlendi (6). Diğer bir çalışmada da ortalama yaşam süresinin 18 yaşından sonra, erkekler için 12, kadınlar için ise 8 yıl daha uzadığı saptanmıştır. Yine 51 serilik bir çalışmada ölümlerin ortalama erkeklerde 21, kadınlarda 23 yaş civarında olduğu, 49 hastada (% 97) ölüm nedeninin solunum yetmezliği ve korpulmonale, 1 hastada renal yetmezlik, 1 hastada da karaciğer yetmezliğinden olduğu ve her iki cins arasında farklılığın olmadığı bildirildi (1, 4, 6). Warwick ve Pauge günümüzde yaşamını sürdüren 7000 ile 54000 arasında genç erişkin Kistik Fibrozisli olabileceğini bildirirler (16). Bizim hastamız ise 45 yaşında olup, büyük problemleri bulunmayıp, yaşamını sürdürmektedir.

Psödomonas cepacia kolonizasyonu olmayan, sadece stafilokokus aureus kolonizasyonu bulunan Kistik Fibrozisli hastalarda hastalığın hafif seyrettiği ve pankreas fonksiyonlarının bozulmadığı olgularda yaşam süresinin arttığı bildirilmiştir (1, 6, 15). Olgumuzda, balgamda pseudomonas ürememiştir. Pankreas fonksiyonları yönünden incelendiğinde lipaz normal sınırlarda, amilaz normalden düşüktü. Dışkıda tripsin aktivitesinde röntgen filmi üzerinde jelatin dijetasyonu görülmedi. Dışkıda total yağ asitlerine bakıldığında normalde günde 7 gr.dan az olması gerekirken, 9 gramdı. Halbuki intraluminal pankreatik enzim yetersizliğinin söz konusu olabilmesi için günlük dışkıda total yağın 41 gr. olması gerekirdi. Bu sonuçlara göre olgumuzda pankreas fonksiyonları bozulmamıştır. Böylece hastamızdaki yaşam süresinin uzun olmasını kısmen bu sonuçlarla açıklayabiliriz.

Hastalarda akciğerin vital kapasitesi azalır, residuel volüm artar. FEV1 değerleri düşer (1, 3, 6). Olgumuzda da solunum fonksiyon testleri yönünden, hafif derecede obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu gözlemlendi.

Kistik Fibrozisli hastaların tümünde pilokarpin iontoferesis yöntemi ile ter klörür seviyesi 60 mEq/l'den yüksek bulunmaktadır (1, 3, 6, 16).

Bir çalışmada grubundaki hastaların terde klörür seviyesinin 114 mEq/l olduğu, 4 erkek ve 8 kadında pankreas fonksiyonlarının bozulmadığı, 18 yaşına varan hastaların % 94'ünde akciğerin tutulmuş olduğu saptandı. % 54'ünde aile öyküsü mevcuttu. % 75'inde ise semptomlar iki yaşına gelmeden ve öncelikle gastrointestinal ve daha sonra solunum problemleri şeklinde idi (3, 6, 11). Olgumuzda ise terde sodyum ve klörür artmış, potasyum normal sınırlarda bulunmaktaydı. Ayrıca ailesel bir öykü mevcut değildi.

1957-1987 yılları arasında ölmüş Kistik Fibrozisli 33 hastanın otopsisinde, 11'inde (% 33) daha çok kan damarları, karaciğer, dalak ve böbreklerinde oturan sistemik amyloidosis bildirildi (8). Hastamızın akciğer doku örneklerinde amyloid negatifti.

Akciğerlerin tutulması genellikle vizing, dispne, prodüktif öksürük, ara sıra gelen hemoptizi ve tekrarlayıcı pnömonik enfeksiyonlarla karışımına çıkar. Bronşektazi sonucu lokalize ve yaygın kaba raller vardır. Göğüs fıçı şeklini alır ve çomak parmak gelişir (1, 3,

16). Erkeklerde infertilite ilk olarak Kaplan ve arkadaşları tarafından 1968'de saptanmıştır (7). 17 yaşın üzerindeki asospermi gösteren 25 hastanın incelenmesi vas deferens yokluğunu ortaya çıkarmıştır. 1972'de 105 Kistik Fibrozlu hastalardan erkeklerinin incelenmesinde, bunlardan % 2-3'ünün normal fertil olduğu görülmüştür (1, 3).

Kistik Fibrozisli hastalarda gelişen komplikasyonlar nazal polipozis % 30, Diabetes Mellitus % 14, mekonyum ileusu % 19, rinosinüzitis % 8, hipertrofik osteoartropati ve nonspesifik artritistir (3). Hastamızdaki eklem ve kemik ağrılarınin açıklanması, ayrıca daha önce geçirmiş olduğu kolesistektomi, apandektomi, total histerektomi ve distektomi operasyonları ile çocukluğundan beri sık sık geçirdiği solunum yolları enfeksiyonları, solunum yakınmaları ve 3-5 günde bir sümüksü ve sancılı dışkılamasının anlamı ortaya çıkmıştır.

SONUÇ

Karaciğer ve pankreası etkilenmemiş, pseudomonas aeruginosa ile ilgili enfeksiyonu bulunmayan, buna bağlı olarak IG.G düzeyi normal olması ile hipergamaglobulinemi gelişmemiş (9), gastrointestinal bulguları az, pulmoner bulguları orta derecede olan ve ayrıca modern tıbbın olanaklarından da paliatif olarak yararlanma ile bir Kistik Fibrozis olgusunun 45 yaşına ulaştığı görülmektedir. Bu durumda, literatürün aksine, hastalığı tanımlanmamış, çok daha ileri yaşlara ulaşmış hastaların varlığı da düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bordow R. A., Moser K. M.: *Manvel of clinical problems in pulmonary medicine*. Second edition, Little Brown and comp, Boston, pp: 279-283 (1986).
- 2- Bowman B. H., Mangos J. A.: *Current concepts in genetics cistic fibrosis*. N. England J. Med., 294: 937 (1976).
- 3- Fraser R. G., Pase J. A. P.: *Diagnosis of diseases the chest*. second edition, Saunders comp. London, pp: 1463-1473 (1979).
- 4- Gazioglu K.: *Akciğer hastalıkları*. I. baskı, Tek ofset matbaası, İstanbul, pp: 697-705 (1978).
- 5- Graham N., Manhire A. R., Stead R. T., Lees W. R., Hodson M. E., Batten J. C.: *Cistic fibrozis; Ultrasonographic findings in the pancreas and hepatobiliary system correlated with clinical data and pathology*. Clin. Radial., 36: 2, 199-203 (1985).
- 6- Huang N. N., Schidlow D. V., Szatrowski T. H., Palmer J., Laraya-Cuasay yL. R., Yeung W., Hardy K., Qüitell L., Fiel S.: *Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis*. Am. J. Med., 82: 5, 871-879 (1987).
- 7- Kaplan E.: *Reproductive failure in males with cystic fibrosis*. N. England. J. Med., 279: 65 (1968).
- 8- McGlennen R. C., Burke B. A., Dahner L. P.: *Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis*. Arch. Pathol. lab. med., 110: 879-884 (1986).
- 9- Moss R. B.: *Hypergammaglobulinemia in cystic fibrosis*. Chest, 91: 4, 522-526 (1987).
- 10- Oppenheimer E., Easterly J. R.: *Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis, possible relation to focal biliary cirrhosis*. J. Pediatr., 86: 683-684 (1975).
- 11- Ornoy A., Arnon J., Katznelson D., Granat M., Caspi B., CHemke J.: *Pathological confirmation of cystic fibrosis in the fetus following prenatal diagnosis*. Am. J. Med. Genet., 28: 4, 935-947 (1987).
- 12- Perkins W. G., Klein G. L., Beckerman R. C.: *Cistyc fibrosis mistaken for idiopathic biliary atresia*. Clin Pediatr., 24: 2, 107-109 (1985).
- 13- Sabonya R. E., Taussig L. M.: *Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis*. Am. Rev. Respir. Dis., 134: 290-295 (1986).
- 14- Strandvik B., Samuelson K.: *Fasting serum bile acid levels in relation to liver histopathology in cystic fibrosis*. Scand. J. gastroenterol., 20: 3, 381-384 (1985).
- 15- Tablan O. C., Mortone W. J., Doershuk C. F., Stern R. C., Thomassen M. J.: *Colonization of the respiratory tract with pseudomonas cepacia in cystic fibrosis*. Chest, 91: 4, 527-532 (1987).
- 16- Warwick W. J., Pouge R. F.: *Cystic fibrosis*. JAMA, 238: 2159-2162 (1979).