

Slímseigjusjúkdómur (cystic fibrosis): meingerð, greining og meðferð

Yfirlitsgrein

Ágrip

**Brynja
Jónsdóttir**¹
deildarlæknir

**Hörður
Bergsteinsson**²
barnalæknir

**Ólafur
Baldursson**^{1,3}
lyf- og lungnalæknir

Lykilorð: slímseigjusjúkdómur,
CFTR, meingerð, greining, með-
ferð.

Slímseigjusjúkdómur er arfgengur víkjandi sjúkdómur sem orsakast af stökkbreytingu í *CFTR* geninu, en próteinafurð þess myndar jónagöng sem stýra salt- og vökvabúskap í þekjufrumum. Yfir 1500 stökkbreytingar eru þekktar. Tíðni sjúkdómsins er 1/2.000-3.000 í evrópskum þjóðum. Galli í *CFTR* hefur áhrif á seyti þekjuvefs og upp-töku um hann í ýmsum líffærum. Áhrifin eru mismunandi eftir því hvaða líffæri á í hlut, en teppa í seyti útkirtla er sameiginlegt vandamál. Helstu líffæri sem verða fyrir áhrifum eru öndunarfæri, bris, meltingarfæri og svitakirtlar. Sjúkdómurinn greinist oftast á fyrstu mánuðum lífs og eru vanþrif, saltur sviti og hægðabreytingar vegna vanmeltingar á fitu algeng birtingarmynd. Til að greina sjúkdóminn er mögulegt að gera svitapróf, erfðaefnispróf og fleira. Öndunarfærasjúkdómur er oftast alvarlegasti hluti sjúkdómsins, með langvinnu sýkingum með ýktu bólgusvari auk þess sem lungnaslím er þykkara og öðruvísi samsett en í heilbrigðum. Samspil sýkla við þekjuvef veldur því að *S.aureus* og síðar *P.aeruginosa* breytast í slímmyndandi form sem erfitt er að uppræta og gerir þessar tegundir því helstu skaðvaldana. Helstu lyf við öndunarfæraeinkennum eru sýkla-lyf, berkjuvíkkandi lyf, lyf sem auka seyti loftvega og bólgueyðandi lyf. 90% sjúklinga hafa vanstarfsemi briss sem er meðhöndlað með brissensímum. Gott næringarástand er mikilvæg forsenda allrar meðferðar. Horfur sjúklinga hafa batnað mikið undanfarna áratugi með vaxandi þekkingu og er meðalaldur nú 37 ár í Bandaríkjunum.

Inngangur

Slímseigjusjúkdómur (cystic fibrosis) er arfgengur sjúkdómur sem hefur áhrif á mörg líffæri, einkum öndunarfæri, bris og meltingarfæri. Einnig hafa sjúklingar óvenju saltan svita. Sjúkdómnum var fyrst lýst á miðöldum en þá var hinn salti sviti bendlaður við galdra og börn með sjúkdóminn stundum talin andsetin. Síðan þá hefur þekkingu um sjúkdóminn fleygt fram. Á fimmta

áratug síðustu aldar kom í ljós að sjúkdómurinn er erfðasjúkdómur sem erfist víkjandi. Árið 1983 var sannað að sjúkdómnum veldur brenglun á flutningi klóríðjóna yfir frumuhimnur¹ en 1989 var sjúkdómsgenið og próteinafurð þess skilgreint.²

Orsök sjúkdómsins er stökkbreyting í *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geni á litningi 7, en *CFTR* er prótein sem myndar klóríðgöng í hinnum þekjuvefsfrumna. Fyrsta stökkbreytingin og sú algengasta fannst árið 1989 ($\Delta F508$) en síðan þá hafa að minnsta kosti 1500 stökkbreytingar fundist. Erfðirnar eru víkjandi (autosomal recessive).^{2,3} Tíðni sjúkdómsins er 1/2000-3000 í þjóðum af evrópskum uppruna⁴, en íslenskar rannsóknir benda til þess að tíðnin sé mun lægri hérlendis.⁵

Meinmyndun

Ýmsar kenningar eru um það hvernig stökkbreyting í *CFTR* veldur sjúkdómseinkennum og meinafræðilegum breytingum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. *CFTR* próteinið er staðsett á efra borði þekjuvefsfrumna í húð, öndunarfærum, meltingarfærum og þvag- og kynfærum, og er jónagöng fyrir klóríðjónir. Galli í því hefur þannig áhrif á seyti þekjuvefsins og upp-töku um hann.^{6,7} Áhrifin eru mismunandi eftir því hvaða líffæri á í hlut og einnig er þekkt að mismunandi stökkbreytingar hafa mismunandi áhrif á líffærakerfin.¹ Til dæmis eru sjúklingar arfhreinir fyrir $\Delta F508$ stökkbreytingunni ávallt með vanstarfsemi briss en brissstarfsemi helst nær óskert hjá sjúklingum með sumar aðrar stökkbreytingar. Mismunurinn stafar af því hvar í myndunarferli próteinsins gallinn er.^{8,9} Þó er einnig þekkt að sjúklingar með sömu arfgerð geta haft gjörólíka klíniska mynd, og talið er að umhverfisþættir og önnur gen og afurðir þeirra hafi þar áhrif.^{6,9}

CFTR próteinið, sem tilheyrir flokki próteina er nefnast ATP-binding cassette, er virkjað af cAMP (cyclic AMP).^{1,7} Talið er að *CFTR* hafi áhrif á önnur jónagöng í frumuhimnunni annaðhvort beint eða

¹ Lyfækningsdeild Landspítala Hringbraut og Fossvogi,

² Barnaspítala Hringbraut, Landspítala Hringbraut, ³ lyfjafræðideild HÍ.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Ólafur Baldursson

olafbald@ish.is

óbeint með því að hafa áhrif á himnuspenntu. Ein afleiðing þessa er sú að í öndunarfarabekju sjúklinga með slímseigjussjúkdóm er tekið upp meira af natríumjónum í gegnum ENaC (epithelial sodium channel).⁶ Seyti svitakirtla er saltara í sjúklingum með slímseigjussjúkdóm, og þetta er notað til að greina sjúkdóminn með sérstöku svitaprófi (10). Jafnvægi fleiri jóna yfir frumuhimnuna er einnig talið verða fyrir áhrifum af göllum í CFTR. Þetta ójafnvægi í jónaflutningi er talið eiga mestan þátt í meingerð sjúkdómsins og veldur teppu í seyti útkirtla (exocrine glands).^{6,7}

Upphafseinkenni og greining

Algengt er að vanþrif hjá ungbörnum séu fyrsta vísbending um slímseigjussjúkdóm. Sjaldnar koma fram öndunarfaræeinkenni eða þjúgur vegna þess að upptaka próteina um meltingarveg er minni en eðlilegt er. Hægðir eru oftast fitugar og illa lyktandi vegna vanmeltingar. Hjá nýburum með barnabiks-garnalömun (meconium ileus) ætti alltaf að útiloka slímseigjussjúkdóm, en garnalömun getur myndast vegna þykkara barnabiks en í heilbrigðum börnum.^{6,10} Í töflu I eru rakin helstu einkenni sjúkdómsins.

Slímseigjussjúkdómur greinist oftast á fyrstu mánuðum lífs. Sums staðar í heiminum fer fram skimun fyrir sjúkdómnum hjá nýburum með því að mæla próteinið trypsin í blóði (immune reactive trypsin) sem er til staðar í auknu magni hjá börnum með slímseigjussjúkdóm, en það er ekki gert hérlandis.^{6,11} Svokallað svitapróf er gert ef grunur leikur á að um sjúkdóminn sé að ræða en þá er

sviti framkallaður á húð, og styrkur natríum- og klóríðjóna mældur í svitanum. Erfðaefnispróf eru síðan gerð til að staðfesta sjúkdóminn og greina hvaða stökkbreytingar í CFTR geninu eru til staðar.¹⁰ Klassísk greiningarskilmerki eru eftirfarandi:

1. Klínísk: Dæmigerð klínísk einkenni eða fjölskyldusaga.
2. Rannsóknir: Svitapróf, erfðaefnispróf eða rafhrif í nefslímhúð (nasal voltage).

Einhver af skilmerkjunum í 1. og 2. þurfa að vera til staðar til þess að greina sjúkdóminn. Aðrar mælingar sem gefa vísbendingar um sjúkdóminn eru til dæmis greining á sæði, mæling á ensínum í saur, mæling á próteinum í berkjuskolvökva en þær eru ekki notaðar að staðaldri.¹⁰

Sumir sjúklingar uppfylla ekki öll greiningarskilmerki og geta til dæmis verið með klassísk einkenni og stökkbreytingar í CFTR en eðlilegt svitapróf. Aðrir eru ekki með dæmigerð einkenni heldur vægari sjúkdómsmynd með brisbólgu, galla í sáðrás og sepum í nefi. Hjá slíkum sjúklingum ætti að gera erfðaefnisrannsókn til þess að erfðaráðgjöf sé möguleg.¹⁰ Að lokum má nefna að lítil hópur er með klínísk einkenni slímseigjussjúkdóms, þar með talið jákvætt svitapróf, en enga stökkbreytingu í CFTR. Ástæða sjúkdómsins í þessum sjúklingum er ókunn, en líklega er um að ræða óþekkt stökkbreytingu.¹² Eins og búast má við eru þeir sem greinast eftir táníngsár yfirleitt með vægari sjúkdóm en þeir sem greinast ungir.¹³ Hins vegar er mjög mikilvægt að greina börn með sjúkdómnum sem fyrst og rannsóknir hafa sýnt að snemmgreining tengist betri horfum.¹⁴

Tafla I. Einkenni slímseigjussjúkdóms, flokkað eftir líffærakerfum. Stjórnumerkt (*) atriði eru oft upphafseinkenni.¹⁰ Sjá nánar um einkenni í megintexta.

Öndunarfæri	Endurtekin lungnabólga*
	Langvinn berkjubólga*
	Stafylókokka sýking í öndunarvegi*
	Langvarandi hósti*
	Útbreidd kinnholu- og ennisholubólga (pansinusitis)
	P. aeruginosa í berkjuskolvökva
Meltingarfæri	Separ í nefi
	Miklar, illa lyktandi eða fitugar hægðir*
	Vanþrif barna*
	Barnabiks-garnalömun (meconium ileus)*
	Garnalömun (intussusception)*
	Stífla í smáþörmum
	Framfall á endaparmi (rectal prolapse)
	Óútskýrð skorpulífur, gallsteinar eða brisbólga fyrir 30 ára aldur
Önnur einkenni	Einkenni vegna skorts á fituleysanlegum vítamínum (A,D,E,K)
	Saltbragð af húð*
	Lækkun á natríum í blóði eða efnaskipta-lyting í börnum
	Kylfufingur
	Ófrjósemi, galli í sáðrás
Holdbjúgur (anasarca)	

Meinmyndun, einkenni og meðferð

Öndunarfæri

Þrátt fyrir að stökkbreyting í CFTR valdi oftast mestum einkennum frá öndunarfærum þarf meðferð sjúkdómsins að vera heilðræn og taka á öllu sem hægt er að meðhöndla miðað við einkenni sjúklinga og þá meðferðarmöguleika sem bjóðast. Mjög mikilvægt er einnig að sjúklingar nærast vel, og hefur vannæring áhrif á allar hliðar sjúkdómsins.^{6,15}

Helstu öndunarfæreinkenni stafa af langvinnu bakteríu- og veirusýkingum með bólgu-svari þar sem daufkyrningar (neutrophiles) eru mest áberandi. Þessu fylgir langvinnur hósti með uppgangi og mæði.^{6,7} Það jóna-ójafnvægi sem myndast vegna stökkbreytingar í CFTR veldur þykkara slími í berkjum og breyttu sýrustigi sem bætir vaxtarskilyrði öndunarfærasýkla og veikir getu daufkyrninga til þess að drepa þá. Lungun eiga einnig erfiðara með að losa sig við þykka

slímið sem myndast.^{6, 7, 16} Langtímaafleiðing þessa er versnandi geta öndunarfæra til að sinna hlutverki sínu, aukin teppa, versnandi loftskipti og að lokum öndunarbílun.¹⁷ Þessar breytingar valda því að flestir sjúklingar fá einhvern tíma berkjuauðreitni, líkt og í astma.¹⁵ Með tímanum myndast skemmdir í berkjuveggjum, berkjur víkka og berkjuskúlk (bronchiectasis) kemur fram á lungnamynd. Langvinnar kinnholubólgur og separ í nefi eru algengir fylgikvillar, en sjúklingar geta einnig fengið loftbrjóst eða blóðhósta.⁶

Ákveðnar bakteríur eru einkennandi fyrir lungnasýkingarnar. Í byrjun eru það oftast *Staphylococcus aureus* og *Haemophilus influenzae*, en seinna í sjúkdómsganginum er *Pseudomonas aeruginosa* helsti skaðvaldurinn og rannsóknir hafa sýnt að meira en 70% af fullorðnum sjúklingum eru með sýkilinn í loftvegum að staðaldri¹⁸. Aðrar bakteríur sem ræktast oftast úr lungum slímseigjusjúklinga en heilbrigðra einstaklinga eru *Stenotrophomonas maltophilia*, *Mycobacteria* aðrar en *M.tuberculosis*, *Alcaligenes xylosoxidans* og *Burkholderia cepacia complex*, en sýklun með þeirri síðastnefndu er tengd hraðri versnun sjúkdómsins.^{6, 17, 19} *P. aeruginosa* og *S. aureus* eru ekki slímmyndandi (non-mucoid) þegar sýklarnir berast í lungun, en vaxtarskilyrði þar eru hvati að breytingu þessara bakteríutegunda yfir í slímmyndandi (mucoid) svipgerð.^{6, 20} Þessi svipgerð er lítt næm fyrir sýklalyfjum og þess vegna er afar erfitt að uppræta hana. Slímmyndandi bakteríur lifa þannig í sambýli (biofilm) með hýslinum með tilheyrandi langvinnu bólgusvari og skaðlegri losun á ensímum og bólgumiðlum, en valda hins vegar sjaldan ífarandi sýkingu með blóðsýkingu (sepsis).²⁰

Reglulegt eftirlit er lykilatriði í meðferð sjúklinga með slímseigjusjúkdóm. Fylgjast þarf vel með einkennum sjúklinga og er það gert með reglulegum lækniheimsóknum (sex sinnum á ári hér á landi), líkamsskoðun, ræktunum á hráka og lungnastarfsemisprófum. Mælt er með ræktun á hráka að minnsta kosti fjórum sinnum á ári. Þegar lungnasjúkdómur er langt genginn getur verið nauðsynlegt að mæla súrefnismettun, bæði með mettnarmæli útlægt og jafnvel með blóðgasmælingu þegar það á við. Þessar mælingar gefa til kynna hvort þörf er á meðferð með súrefni. Röntgenmynd af lungum er tekin ef um bráða versnun á einkennum er að ræða og grunur um lungnabólgu, loftbrjóst eða samfall á lunga, en annars árlega. Lungnastarfsemispróf eru einnig mikilvæg í að meta versnanir, svo og öndunaræfingar sem hjálpa til við hreinsun slíms úr lungum.^{15, 17} Tölvusneiðmyndir gegna hins vegar lykilhlutverki í greiningu berkjuskúlks.²¹

Meðferð við lungnasjúkdómi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm má gróflega skipta í eftirfarandi flokka:

- Sýklalyf
- Berkjuvíkkandi lyf
- Lyf sem auka hreinsun loftvega
- Bólgueyðandi lyf
- Sjúkraþjálfun
- Súrefni
- Lungnaígræðsla

Auk þess skipta athafnir og dagleg umgengni miklu máli. Dæmi um þetta er sú regla að sjúklingar sem ekki hafa langvinna *P.aeruginosa* sýkingu mega alls ekki umgangast þá sem hafa slíka sýkingu.¹⁵ Einnig er talið mikilvægt fyrir sjúklinga að stunda almenna hreyfingu eins oft og auðið er og talið að slímið í loftvegum losni frekar við áreynslu. Vaxandi áhersla er lögð á meðferð í heimahúsi.²²

Hér verður farið yfir sýklalyfjameðferð og einnig rætt stuttlega um meðferð með bólgueyðandi lyfjum og hýpertónísku saltvatni. Yfirlit yfir aðra flokka meðferðar má sjá í töflu II.

Sýklalyf

Bráð versnun á hósta, hrákamyndun eða mæði, er algengasta ástæða þess að sjúklingar leita lækis utan reglulegra heimsóknna. Við þessar aðstæður getur öndunarmæling (FEV1) einnig lækkað, auk versnunar á einkennum. Meðferð skal þá hefja með sýklalyfjum og berkjuvíkkandi lyfjum, en sýklalyf eru einnig gefin ef sýkill ræktast úr hráka án þess að einkenni séu til staðar. Meðferð skal standa yfir í 2-4 vikur.^{6, 15, 17}

Best er að bíða eftir sýkla- og næmisrannsókn þar til meðferð með sýklalyfi er hafin. Ef veikindi eru mjög bráð, skal gefa tvö sýklalyf sem bæði vinna á *P.aeruginosa*, til dæmis flúorókinólón og amínóglýkósíð. Þessa lyfjablöndu skal einnig nota ef alvarleg *P.aeruginosa* sýking er staðfest með sýklaræktun, en í vægari tilfellum má einungis nota annað lyfið. Við *S. aureus* sýkingu skal nota viðeigandi sýklalyf, til dæmis díkloxacillín.^{15, 17} Hafa skal í huga að oft þarf stærra skammta og fleiri gjafir sýklalyfja hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Orsök þessa er meðal annars sú að dreifingarrúmmál vatnssækinna lyfja, þar með talið flestra sýklalyfja, er aukið þar sem sjúklingarnir eru oft vannærðir og með hlutfallslega lítinn fituvef.²⁷ Venjan er að gefa ekki sama sýklalyfið við tvær versnanir í röð vegna hættu á myndun ónæmis. Byrjað er á meðferð í töfluformi, en stundum getur þurft að leggja sjúklinga inn til meðferðar með sýklalyfi í æð ef versnunin er

Tafla II. Meðferð lungnasjúkdóms í slímseigjusjúkdómi.^{4, 6, 15, 23,26}

Meðferðarflokkur	Virkni	Ábendingar	Annað
Sýklalyf	Ræðst gegn sýklum.	Bráðar versnanir, bakteríur ræktast í hráka.	Sjá nánar í texta.
Berkjuvíkkandi lyf (beta-adrenvirki)	Vinna gegn teppu í loftvegum, en hún er til staðar v/stíflunar loftvega með slími og þykkunar á berkjuvegg v/bólguþrengingum.	Notað í flestum fullorðnum sjúklingum, einkum ef astmalík einkenni eru til staðar. Hefur lítil áhrif í langt gengnum sjúkdómi. Einnig notað í versnunum.	Fáar stórar rannsóknir hafa verið gerðar varðandi gagnsemi, er þó almennt notað. Lyfin þolast vel.
Lyf sem auka hreinsun loftvega:			
> Hýpertónískt saltvatn í loftúðaformi	> Eykur hreinsun á slími úr loftvegum, bætir lungnastarfsemi, fækkar versnunum.	> Ekki ljóst hvenær á að gefa, gagnast líklega flestum.	> Ódýrt.
> DNasi (Pulmozyme)	> Klýfur DNA, minnkar seigju slíms. Bætir lungnastarfsemi.	> Sjúklingar með daglegan hósta og hrákamyndun og a.m.k. væga teppu.	> Dýrt. Gefið einu sinni á dag í loftúða.
> N-acetyl-cystein (Mucormyst)	> Minnkar seigju slíms <i>in vitro</i> , líklega með því að brjóta súlfíðtengi.	> Ekki ljóst hvenær á að gefa, virðist ekki gagnast mikið.	> Rannsóknir ekki sannað gagnsemi <i>in vivo</i> .
Bólguþrengandi lyf	Minnka bólgu í loftvegum.	Astmaeinkenni. Við langvarandi <i>P.aeruginosa</i> sýkingu er hægt að prófa notkun makrólíða.	Sjá nánar í texta.
Sjúkraþjálfun	Hjálp við að hósta upp slími.	Mikilvæg meðferð hjá öllum sjúklingum sem framleiða hráka daglega.	Ýmsar mismunandi aðferðir til: bank, öndunarmynstur og vesti.
Súrefni	Notað í öndunarbílun til að hindra lungnaháþrýsting og hjartabilun (cor pulmonale).	Við alvarlega súrefnisþurrð.	Ekki til góðar rannsóknir á gagnsemi.
Lungnaígræðsla	Lengir lifun.	Stigvaxandi öndunarbílun, versnandi starfræn geta, meiriháttar lungnafylgikvillar eða vaxandi ónæmi fyrir sýklalyfjum.	Fara vel yfir ábendingar og fráþendingar áður en ákvörðun er tekin.

alvarleg, svarar ekki sýklalyfjum í töfluformi eða ef næmispróf sýnir ónæmi fyrir sýklalyfjum sem unnt er að gefa í töfluformi.¹⁵

Í sumum tilvikum eru sýklalyf í töflum gefin stöðugt þar sem sýklalyfjakúrar við versnanir duga ekki til þess að uppræta lungnasýkingar. Þetta er umdeild meðferð vegna hættu á myndunar ónæmis fyrir sýklalyfjum og gagnsemi hefur ekki verið sönnuð.²⁹ Rannsóknir á tobramycin-úða sýna hins vegar að hann gagnast sjúklingum með meðalslæman sjúkdóm og króníska *P. aeruginosa* sýkingu, með því að bæta lungnastarfsemi, minnka þéttni *P. aeruginosa* í hráka og fækka innlagnardögum.³⁰

Bólguþrengandi lyf

Bólguþrengandi lyf sjúklinga með slímseigjusjúkdóm er svar við árás sýkla og í þeim skilningi nauðsynleg, en á hinn bóginn benda rannsóknir til þess að ýkt bólguþrenging og ójafnvægi í bólgumiðlum valdi hluta af einkennum sjúkdómsins, eins og hefur verið rætt um hér að framan.^{4,31} Til þess að draga úr bólgu hafa verið reynd nokkur lyf, meðal annars barksterar, makrólíðar og íbúprófen.

Barksterar í töfluformi gagnast við versnunum en aukaverkanir, svo sem hækkun blóðsykurs, dreri (cataract) og vaxtarskerðing, hindra almenna notkun. Þeir eru hins vegar notaðir í vissum tilvikum, til dæmis ef astmaeinkenni eru mikil, hjá sjúklingum með „allergic bronchopulmonary aspergillosis“ og í sumum tilfellum hjá bráðveikum sjúklingum.^{32, 33} Barksterar í innúða eru notaðir ef

astmaeinkenni eru til staðar, en rannsaka þarf betur hvort þeir eru gagnlegir við aðrar aðstæður.³⁴

Í ljós hefur komið að notkun makrólíða við öndunarfærasýkingum í slímseigusjúkdómi bætir lungnastarfsemi og horfur, óháð því hvort sýkingin er upprætt. Leiddar hafa verið líkur að því að makrólíðar hafi bólgueyðandi áhrif, en erfitt hefur reynst að sanna það með klínískum rannsóknum. Rannsóknir sýna einnig að makrólíðinn azithromycin breytir starfsemi og tjáningu þéttengslapróteina í þekjuvef lungna *in vitro*.³⁵ Þessi prótein stjórna flæði jóna og vökva gegnum þekjuna og er því hugsanlegt að jákvæð áhrif makrólíða á lungnasjúkdóm slímseigju stafi af nokkurs konar leiðréttingu á jónaflutningi sem gæti bætt fyrir vanstarfsemi *CFTR*.³⁵ Ítarlegar rannsóknir þarf til að skýra þetta samband betur. Mælt er með að íhuga notkun makrólíða til lengri tíma hjá sjúklingum eldri en 6 ára sem eru með króníska *P. aeruginosa* sýkingu og svara ekki annarri meðferð.^{15,36}

Hýpertónískt saltvatn

Gallinn í *CFTR* próteininu er talinn valda lækun á styrk NaCl í berkjuvökva. Þetta leiðir til vatnsskorts sem veldur því að berkjuslím þykknar og verður ákjósanleg bólfesta sýkla. Eftir sýkingu þykknar slímið enn meira og vítahringur myndast.^{6,23} Til þess að auka NaCl og vatn í berkjuvökva hefur verið reynt að gefa sjúklingum með slímseigusjúkdóm háþertónískt (5-7%) saltvatn í innúðaformi. Rannsóknir hafa sýnt að þessi ódýra meðferð reynist vel, bætir lungnastarfsemi og hefur engar langtíma aukaverkanir. Ekki er fullljóst hvenær skal beita þessari meðferð, en líklegt er að hún gagnist flestum sjúklingum.²³

Bris

Vanstarfsemi briss hrjáir um 90% sjúklinga með slímseigusjúkdóm. Hún er talin stafa af stíflum í brisgöngum á grunni gallans í *CFTR* á svipaðan hátt og lýst er hér að framan. Við þessar aðstæður ná brisensímín ekki að komast inn í meltingarveginn, heldur sitja föst í brisgöngunum þar sem þau virkjast og valda með tímanum eyðingu á vef, bandvefsmýndun og blöðrum.⁶ Af þessum fibrótísku blöðrum dregur sjúkdómurinn nafn sitt en þeim var fyrst lýst árið 1936¹. Afleiðing þessa á meltingu er sú að fita og prótein eru ekki melt sem skyldi og án meðferðar eru sjúklingar með fituskitu og vannærðir.¹⁵

Meðferð við brisvanstarfsemi í slímseigusjúkdómi felst í gjöf brisensíma í töflumformi. Einnig getur vanmelting á fitu leitt til skorts á

fituleysanlegum vítamínum (A, D, E og K) og eru sjúklingum því gefin vítamín aukalega.¹⁵

Langerhans-frumur í brisinu sem framleiða insúlín verða í fyrstu ekki fyrir merkjanlegum áhrifum vegna bandvefsmýndunar, en með aldri eykst tíðni sykursýki vegna minnkaðrar framleiðslu insúlíns og aukins insúlínviðnáms. Fylgjast þarf reglulega með blóðsykri og meðhöndla sykursýki ef hún greinist en hafa ber í huga að meðferðin er að sumu leyti frábrugðin meðferð sykursýki í öðrum sjúklingum. Skert stjórnun á blóðsykri hefur neikvæð áhrif á lungnastarfsemi og gerir horfur slímseigusjúklinga almennt verri.^{15,37}

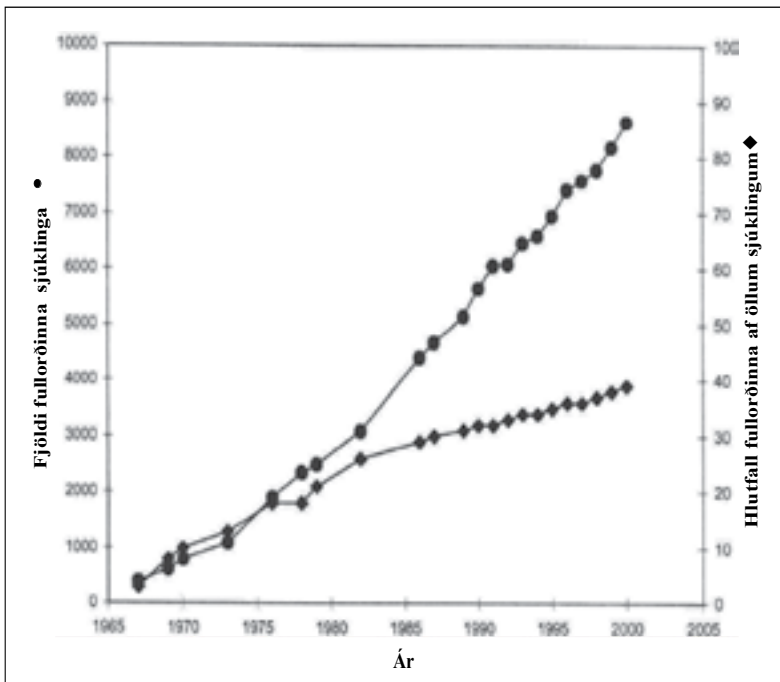
Meltingarfæri

Gott næringarástand er talið mjög mikilvægt sjúklingum með slímseigusjúkdóm og það hefur mjög víðtæk áhrif á sjúkdómsganginn.¹⁵ Meltingarvökvar eru, eins og seyti annarra kirtla líkamans, þykkari. Fyrir utan að geta leitt til barnabiks-garnastopps (meconium ileus) hjá nýburum, getur seinna á ævinni myndast stífla í smáþörmum (distal ileal obstructive syndrome, DIOS). Reynt er að meðhöndla DIOS með lyfjum en oft þarf að grípa til skurðaðgerða í þeim tilgangi að losa stífluna. Auk þessa er vélindabakflæði algengt og sjúklingar geta með tímanum fengið „fibrosing colopathy“, en það eru bólgur og þrængingar sem myndast í ristli.¹⁵

Gallstífla í sjúklingum með slímseigusjúkdóm getur leitt til gallsteinamyndunar og gallskorpulifrar (focal biliary cirrhosis), sem síðar getur leitt til portæðar-háþrýstings. Oft gefa lifrar- og gallsjúkdómar engin einkenni, en væg hækkun á lifrarsímum getur verið til staðar.¹⁵ Ursodeoxycholic acid (Ursodiol[®]) er gallsýra sem er oft notuð til meðferðar en gagnsemi lyfsins hefur enn ekki verið að fullu sönnuð með slembirannsóknum.³⁸

Önnur líffæri

Á fósturstigi er þroski sáðrásar mjög háður *CFTR* próteininu. Þrátt fyrir næga framleiðslu á sæði, eru flestir karlmenn með slímseigusjúkdóm ófrjóir vegna ófullkomins flutnings á sæði um sáðrásina, og í sumum tilfellum er sáðrásin ekki til staðar frá fæðingu. Hins vegar er oft hægt að nota sæði þeirra til tæknifrjóvgunar. Athyglisvert er að flestir karlmenn sem eru sáðrásarlausir frá fæðingu (CBAVD, congenital bilateral absence of vas deferens) hafa flestir galla í *CFTR*-geninu sem hefur ekki áhrif á starfsemi annarra líffæra. Þessar stökkbreytingar í *CFTR* eru það vægar að slímseigusjúkdómur kemur ekki fram en þær sýna einnig að þroski sáðrásar krefst algerlega eðlilegs *CFTR*. Til samanburðar má nefna að verulega þarf að draga



Mynd 1. Sýnir fjölda fullorðinna sjúklinga (eldri en 18 ára) með slímseigjusjúkdóm og hlutfall þeirra af heildarfjölda sjúklinga, á árunum 1965-2001 í Bandaríkjunum.¹⁵

úr starfsemi *CFTR* til þess að brissjúkdómur komi fram. Birting slímseigjusjúkdóms í mismunandi líffærum er því háð alvarleika stökkbreytinganna í *CFTR*.^{10, 39} Tíðni ófrjósemi hjá konum með slímseigjusjúkdóm er um það bil 20%, en allar eru þó með minnkaða frjósemi sem er tengt vannæringu og óeðlilega þykku slími í leghálsi.¹⁵

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm eru almennt með beinþynningu ef miðað er við meðaltalstölur fyrir aldur og kyn. Þessi beinþynning getur leitt til aukinnar hættu á beinbrotum. Kalk í töflum hefur verið notað sem meðferð en hefur ekki dugað sem skyldi, og nú er verið að meta hvort bisfosfónöt séu fýsilegur kostur.⁴⁰

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm geta haft kylfufingur (clubbing) og ofmyndun beins í liðum (hypertrophic osteoarthropathy)⁴¹. Í 2-9% tilfella eru til staðar liðbólgur, en þær vara oftast stutt í einu.⁴² Einnig virðist vera aukin hætta á endurteknum bláæðasegum, en ástæða þess er ókunn.⁴³

Horfur og þróun meðferðar

Það eru einkum eftirfarandi atriði sem gera horfur slímseigjusjúklinga verri en ella: Kvenkyn, $\Delta F508$ stökkbreyting, sykursýki, vannæring og langvinn berkjúsýking með slímmyndandi *Pseudomonas aeruginosa*. Áður fyrr voru lífslíkur sjúklinga með slímseigjusjúkdóm slæmar og fæstir náðu fullorðinsaldri.⁶ Horfur hafa batnað umtalsvert, og árið 2005 voru meðallífslíkur sjúklinga í Bandaríkjunum tæp 37 ár.³ Fullorðnum sjúklingum fer þannig stöðugt fjölgandi (mynd 1). og lækna fullorðinna, svo sem lungnalækna

og meltingarlækna, hafa því þurft að taka æ meiri þátt í meðferð sjúkdómsins í samvinnu við barnalækna.³

Hornsteinar meðferðarinnar eru enn í dag þeir sömu og áður fyrr, góð næring og sýklalyf, en ný sýklalyf vinna betur á sýkingum en þau eldri gerðu. Vaxandi þekking mun væntanlega leiða til nýrra meðferðarmöguleika en í því efni er einkum horft til erfðaefnismeðferðar. Aðrar meðferðarleiðir sem koma til greina eru lyf sem auka seyti klórs og lyf sem minnka seyti natríums. Vonir standa til að yfirstandandi rannsóknir beri árangur og að með nýjum lyfjum líði sjúklingum betur og horfur þeirra vænkist enn frekar.^{6, 44}

Heimildir

- Baldursson Ó. Function of the Regulatory Domain in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Chloride Channel. Doctoral Dissertation. University of Iceland, Reykjavík 2004.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. www.genet.sickkids.on.ca/cftr/
- Welsh MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am* 1995; 273: 52-9.
- Bergsteinsson H, Baldursson Ó, Clausen M, Cook E, Ólafsson I. Cystic Fibrosis in Iceland 1955-2005; incidence, survival and CFT mutations in the Icelandic population. *J Cyst Fibros* 2006; 5 Suppl 1:S102.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
- Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buysschaert M. Glucose homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with *CFTR* gene deltaF508 mutation. *Diabetes Care* 2007; 30: 1187-92.
- Gan KH, Heijerman HGM, Bakker W, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-13.
- Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 487-91.
- Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of *CFTR* mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575-606.
- Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of *CFTR* mutations. *N Engl J Med* 2002; 347: 401-7.
- Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 621-6.
- Wang SS, O'Leary LA, FitzSimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002; 141: 804-10.
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
- Bals R, Weiner DJ, Wilson JM. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999; 103: 303.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918.
- Brenna AL, Geddes DM. Cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 175-82.
- Cystic fibrosis Europe. www.cfww.org/CFE/ (Accessed Mar 15, 2007).
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
- Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-28.
- Schneiderman-Walker J, Pollock SL, et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136: 304-10.

23. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-40.
24. Fayon M; Airway-Inflammation Group, Societe Francaise de Mucoviscidose. CF-Emerging therapies: Modulation inflammation. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 Suppl 1:S170-4.
25. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-42.
26. Yankaskas JR, Mallory GB. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998; 113: 217-26.
27. Rey E, Tréluyer J-M, Pons G. Drug Disposition in Cystic Fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 313-29.
28. Bolton CE, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Shale DJ. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58: 885-9.
29. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55: 355-8.
30. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
31. Bals R, Weiner DJ, Wilson JM. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999; 103: 303.
32. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
33. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 851-9.
34. Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-4.
35. Ásgrímsson V, Guðjónsson T, Guðmundsson GH, Baldursson Ó. Novel effects of Azithromycin on Tight Junction Proteins in Human Airway Epithelia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1805-12.
36. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 978-84.
37. Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 787-800, ix.
38. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999; 3: CD000222. DOI: 10.1002/14651858.
39. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-80.
40. Conway SP. Bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 957.
41. Lipnick RN, Glass RB. Bone changes associated with cystic fibrosis. *Skeletal Radiol* 1992; 21: 115-6.
42. Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1563-71.
43. Raffini LJ, Raybagkar D, Blumenstein MS, Rubenstein RC, Manno CS. Cystic fibrosis as a risk factor for recurrent venous thrombosis at a pediatric tertiary care hospital. *J Pediatr* 2006; 148: 659-64.
44. Knowles MR, Hohneker KW, Zhou Z, et al. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 823-31.

Cystic Fibrosis - Review

The purpose of this paper is to give a brief overview of cystic fibrosis; its pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Cystic fibrosis is an autosomal recessive disorder, which is caused by a mutation in the CFTR protein, a chloride channel in epithelial cell membranes. More than 1500 mutations are known. The incidence is 1/2.000-3.000 in nations of European origin. The CFTR mutation influences the secretion and absorption by epithelium in various organs. The consequences are different depending on the organ, but there is a global tendency for obstruction of secretory glands. The primary organs affected are the respiratory tract, pancreas, gastrointestinal tract and sweat glands. The disease is most often diagnosed during the first months of life, with a common presentation of salty tasting sweat, failure to thrive and diverse faecal problems. Possible diagnostic tools are sweat test and DNA testing. Respiratory symptoms cause most morbidity, with chronic

infections and an exaggerated inflammatory response. Abnormal water and electrolyte composition leads to thicker respiratory secretions compared to that of healthy individuals. The interaction of pathogens with the epithelium causes *S.aureus* and later *P.aeuruginosa*, to transform into a mucoid form which is much more difficult to eradicate with antibiotics, making them a significant part of the disease burden of cystic fibrosis. The main respiratory medications are antibiotics, bronchodilators, mucolytic agents and anti-inflammatory agents. 90% of cystic fibrosis patients have pancreas insufficiency which is treated with pancreas enzymes. A good nutritional status is a necessary basis for any further treatment. The prognosis of cystic fibrosis patients has improved greatly over the last few decades in parallel with increased knowledge, and the average survival is currently 37 years in the United States.

Key words: *Cystic fibrosis, CFTR, pathogenesis, diagnosis, treatment.*

Jonsdóttir B, Bergsteinnsson H, Baldursson O. Cystic Fibrosis - Review. *Icel Med J* 2008; 94: 831-7.

Correspondence: Ólafur Baldursson, olafbald@landspitali.is