

**PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA KİSTİK FİBROZİSLİ OLGULARIN 1978-1996 YILLARI ARASINDA YAPILAN OTOPSİ SONUÇLARI İLE KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ\***

**Autopsy, clinical and laboratory findings of cystic fibrosis cases in the pediatric age group between the years 1978-1996**

Can Balkan<sup>1</sup>, Figen Oksel<sup>2</sup>, Gül Yüce<sup>3</sup>, Baha Taneli<sup>4</sup>

**Özet:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalında 1978-1996 yılları arasında otopside kistik fibrozis tanısı alan 18 hastanın klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırılarak dökümü yapıldı. Bu hastaların yaşları 2 gün ve 3 yaş arasında değişmekteydi. Otopside hastaların hepsinde patolojik olarak bronkopnömoni saptanmış, %50 hastada timusta erken involusyon, %39 olguda karaciğerde yağlanma görülmüştür. Olguların %50 sinde doğumda nefes almada güçlük tanımlanmıştır. Klinik olarak olguların tümünde gelişme geriliği, anemi, %44'ünde kusma, %60'ında respiratuvar distresin ilk başvuruda tesbit edildiği görülmüştür. Laboratuvar olarak hastaların tümünde anemi, % 50 hastada hipoalbuminemi, %50 hastada hipopotasemi, %50 hastada hipokalsemi tesbit edilmiştir. İki olgu yabancı cisim aspirasyonu ön tanısı ile bronkoskopi geçirmiş, 6 olguda kardeşlerde ölüm olduğu belirtilmiştir. Hastalara konulan klinik ön tanılar ile patolojik otopsi bulguları ve asosiy konjenital anomalilerin dökümü yapılmıştır. Sonuç olarak, doğumda zor nefes alma, yenidoğan döneminde akciğer bulguları kolay düzelmeyen, ödem, ishal bulguları olan bebeklerde kistik fibrozisin düşünülmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik fibrozis, Otopsi

**Summary:** Clinical and laboratory results of 18 patients with cystic fibrosis diagnosed with autopsy findings between 1978 and 1996 in Ege University Medical Faculty Pathology Department were compared. The ages of the patients ranged between 2 days and 3 years. Broncopneumonia was detected in all whereas early involution in thymus in 50 per cent and fatty infiltration of liver in 39 per cent of the patients. Difficulty in the first breath after birth was present in 50 per cent of the patients. Delay in growth and anemia were clinically present in all of the patients. Vomiting was seen in 44% and respiratory distress in 60% of the patients in the first referral. The laboratory examinations revealed anemia in all, hypoalbuminemia in 50 per cent, hypopotasemia in 50 per cent and hypocalcemia in 50 per cent of the patients. Diagnostic bronchoscopy was performed in 2 patients. Death in the siblings was detected in 6 patients. Clinical diagnosis, pathological autopsy findings and associated congenital abnormalities were documented. In conclusion, suspicion of cystic fibrosis is emphasized in neonates with difficulty in breathing at birth whose pulmonary findings do not improve and who have edema and diarrhea.

**Key Words:** Cystic fibrosis, Autopsy

\*XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi MANİSA Pediatri. Araş.Gör.Dr.<sup>1</sup>, Uzm.Dr.<sup>2</sup>, Prof.Dr.<sup>3</sup>. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İZMİR Patoloji. Prof.Dr.<sup>4</sup>.

Geliş tarihi: 29 Mayıs 1997

Kistik fibrozis egzokrin bezlerin disfonksiyonu ile oluşan, en sık havayollarının kronik obstrüksiyon ve enfeksiyonu ve sindirim sistemi bozukluğu semptomları ile karşımıza gelen genetik geçişli bir hastalıktır. Otozomal genetik geçişli olan bu hastalığın sıklığı, beyaz ırkta 1/2500 olarak

saptanmış olup en sık görülen letal genetik hastalık olduğu belirtilmiştir (1). Gürson ve arkadaşları (2) bu oranı terde klor değerine dayanarak yenidoğanlarda 1/300 olarak saptamışlardır. Heterozigot taşıyıcılık oranı 1:25 olarak bildirilmiştir (3). Klor iyonunun hücre dışına sekrete edilmesinden sorumlu olan "kistik fibrozis transmembran regülatör" (CFTR) isimli epitelyal hücre proteininin çeşitli mutasyonlar nedeni ile görevini yapamaması sonucu hastalığın ortaya çıktığı belirlenmiştir (1,2,4). F 508 CFTR nin mutasyonlarının %70'inden sorumlu olup beyaz ırkta en sık görülen mutasyondur (1,2,4). Değişik birçok mutasyonla fonksiyonları azalmış olan CFTR en çok havayollarının epitelyal hücrelerinde, pankreas ve biliyer sistem dahil gastrointestinal sistemdeki egzokrin bezlerde, ter bezlerinde ve genitouriner sistemde etkilidir (1). Değişik sistemlerde yaptığı birçok patoloji ile bazen tanı konulması güç durumlarla karşımıza çıkan bu hastalığın tanısı ile hayatın erken döneminde kaybedilmiş olan 18 hastada bulunan klinik, laboratuvar ve patolojik özellikler tartışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda fibrokistik hastalık tanısı almış olan 18 hastanın patoloji raporları ve klinik dosyalarından hastaların öykü, klinik ve laboratuvar bulguları araştırılarak dökümü yapılmıştır.

## BULGULAR

Hastaların 10 (%56)'u erkek, 8 (%44)'i kız hastaydı ve yaşları 2 gün ve 3 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların cinsiyet, semptomların başlangıç yaşı, ile ölüm yaşları Tablo I'de verilmiştir. Altı hastada ölüm, 1 hastada anne ve baba arasında akraba evliliği tanımlanmıştır. İlk başvuruda öykü ve fizik muayenede saptanan bulgular Tablo II'de özetlenmiştir. En sık görülen bulguların doğumda nefes almada güçlük, yineleyen akciğer enfeksiyonu ve kusma olduğu görülmüştür. İkibuçuk ve 3 aylık iki hastaya yabancı cisim aspirasyonu ön tanısı ile bronkoskopi uygulanmıştır.

Laboratuvar incelemelerinde hastaların tümünde anemi saptanmıştır. Diğer saptanan patolojiler; hipoalbuminemi, hipopotasemi, hipokalsemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile birlikte lökositoz idi. Laboratuvar bulguları Tablo III' te özetlenmiştir.

Pnömonili olgularımızın üçünde akciğer absesi, birinde ampiyem bulunmuştur. Patoloji bulguları Tablo IV'te özetlenmiştir. Patolojide eşlik eden lezyon olarak 2 aylık 1 olguda atrial septal defekt ve mitral kapakta verrü, yenidoğan 1 olguda ventriküler septal defekt, 6 aylık 1 olguda katarakt ve hidrosefali, 5 günlük 1 olguda pankreas kuyruğunda dalak aberasyonu, 1 aylık 1 olguda konjenital safra yolları atrezisi görülmüştür.

Hastalardan 2 aylık olan ve atrial septal defekti olan olguda menenjit gelişmiş ve Stafilokokus aureus üretilmiş, 24 günlük ventriküler septal defekti olan olguda da mantar sepsisi patolojik olarak saptanmıştır.

**Tablo I.** Hastaların cinsiyet, semptom başlangıç ve eksitus yaşları

No:	Semptom başl.	Eksitus Yaşı	Cinsiyet
1	Doğum	2 gün	Erkek
2	Doğum	2 gün	Erkek
3	Doğum	3 gün	Kız
4	Doğum	7 gün	Erkek
5	Doğum	12 gün	Erkek
6	Doğum	14 gün	Kız
7	Doğum	24 gün	Erkek
8	3. gün	1 ay	Erkek
9	9. gün	1 ay	Kız
10	3. gün	2 ay	Kız
11	1. ay	2 ay	Erkek
12	1. ay	2 ay	Erkek
13	Doğum	2.5 ay	Kız
14	Doğum	3 ay	Kız
15	2. ay	3 ay	Kız
16	5. ay	6 ay	Erkek
17	3. ay	16 ay	Kız
18	1. yaş	3 yaş	Erkek

**Tablo II.** Hastaların başvuru bulguları

Bulgular	Sayı: 18	%
Gelişme geriliği	18	100
Doğumda nefes alma güçlüğü	9	50
Kusma	8	44
Yineleyen akciğer enfeksiyonu	7	39
İshal	5	28
Ödem	5	28
Konvulsiyon	4	22
Dehidratasyon	3	17
Abdominal distansiyon	3	17
Uzamış sarılık	2	11
Mekonyum ileusu	1	6
Paralitik İleus	1	6

**Tablo III.** Hastalarda saptanan laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulgusu	Sayı:18	%
Anemi	18	100
Hipoalbuminemi	9	50
Hipopotasemi	9	50
Hipokalsemi	9	50
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	1	6

## TARTIŞMA

Hastalarımızın ikisine yaşarken kistik fibrozis tanısı konulmuştur. Bunlardan birisi, kardeşleri erken dönemde kaybedilmiş olup kistik fibrozis şüphelenildiği için pozitif klinik bulguya dayanmadan öntanı almıştır. Diğerleri iki aylıkken sürekli ishal yakınması nedeniyle dışkıda triptik aktivite saptanmaması ile öntanı almıştır. Hastalarımızın hiçbirinde ter testi yapılamamıştır. Sıbir hastada doğduğunda zor nefes alma ve/veya sık yineleyen akciğer enfeksiyonu saptanmıştır. Vakaların % 61'inde akciğer bulgularının saptanmış olması, dikkatleri yenidoğan döneminde ilk nefes

**Tablo IV.** Otopside saptanan patolojik anatomik tanılar

Bulgu	Sayı: 18	%
Gelişme geriliği	18	100
Bronkopnömoni	18	100
Timusta erken involüsyon	9	50
Karaciğerde yağlanma	7	39
Gastrointestinal kanama	7	39
Kolestaz	3	17
Tubuler nekroz	3	17
Sürrenal nekrozu	2	11
Sürrenalde lipid boşalımı	2	11
Hyalen membran	2	11
Meckel divertikülü	1	6
Nefronofitizis	1	6
Subdural kanama	1	6
Karaciğerde hemosiderozis	1	6

alıştaki zorluğa çekmiştir. Bunların 9 (%50) 'unun ilk nefes almaları sorunlu olmuştur. Böyle hastalarda takipte kistik fibrozis tanısı hatıra getirilerek aranmalıdır. Hipoalbuminemili hastalarımızın hepsi ishal şikayeti ile gelmiştir ve birisinde dışkıda triptik aktivite bakılarak tanıya gidilmiştir. Hipoalbuminemili ve ishallerli olgulara triptik aktivite bakılması rutin hale getirilirse ülkemizde tanısı konmadan ölen birçok kistik fibrozisli hasta hayatta iken tanınabilecektir.

Bütün hastalarda saptadığımız bronkopnomonilerin üçünde akciğer absesi, birisinde ampiyem saptanmıştır. Bunların ampiyem olanı iki günlükken, akciğer absesi olanlardan birisi yedi günlükken ölmüştür. Bu erken hızlı gelişim dikkat çekicidir. Diğer iki akciğer abseli olgular 2.5 ve üç aylıkken ölmüşlerdir. Bunların üçünde timusta erken involüsyon gözlenmiştir. Ayrıca tüm hastaların %50'sinde de timusta erken involüsyon görülmesi Yoshimura ve ark (5) nın kistik fibrozis transmembran regülatuar proteininin nonepitelyal hücrelerden fibroblastlar, makrofajlar ve nötrofillerde de bulunduğu ve bunların primer

fonksiyon defektinin olabileceği fikrini desteklemektedir. Heterozigot kistik fibrozisli hastaların lenfositlerinde kistik fibrozis transmembran regülatuar proteininin mRNA (mesajcı RNA) transkripsiyonları gösterilmiştir (6).

Hastalarımızın %39'unda (yedi olguda) karaciğerde patolojik olarak yağlanma saptanmıştır. Bunların birisi üç yaşında, birisi altı aylıktır. Diğerleri üç ayın altındadır. Bu kadar erken dönemde karaciğer yağlanması oluşu dikkat çekicidir. Göçmen ve arkadaşları (4) 104 olguluk serilerinin %6'sında ultrason muayenesi ile yağlanma bildirmişlerdir. Kistik fibroz şüphelenilen her hastada yeni ultrason teknikleri ile karaciğer yağlanmasının aranması erken tanıya yardımcı olacaktır. Bizim serimizde karaciğerde yağlanmanın ilk üç aylıktaki hastalarda bile patolojik olarak otopside gösterilmesi, var olan bu bulgunun, noninvaziv bir yöntem olan ultrason ile gösterilerek erken dönem bulgusu olarak değerlendirilebileceğine işaret etmiştir.

Sonuç olarak doğumda zor nefes alan, yenidoğan döneminde akciğer bulguları kolay düzelmeyen, ödem, ishal bulguları olan bebeklerde kistik fibrozis düşünülmesi gerektiği, dışkıda triptik aktivite bakılması ve ultrasonla karaciğer ve timus incelenmesinin klasik kistik fibrozis tetkikleri arasında erken tanıya yardımcı olacak bulguların ortaya çıkarılmasında yararlı olacağına inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Boat TF. Cystic fibrosis. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th edition, WB Saunders Co, Philadelphia 1996; pp 1239-1250.
2. Gürson CT, Sertel E, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for Cystic Fibrosis with the chloride and neutron activation analysis. *Helvetica Pediatrica Acta* 1973; 28:165-174.
3. Pfaff JK, Taussig LM. Pulmonary disorders. In: Stiehm ER (ed), *Immunologic Disorders In Infants and Children*, 4th edition, WB Saunders Co, Philadelphia 1996, pp 661-669.
4. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. Kistik fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995; 38: 21-31.
5. Yoshimura K, Nakamura H, Trapnell BC et al. The Cystic Fibrosis gene has a "housekeeping" - Type promoter and is expressed at low levels in cells of epithelial origin. *J Biol Chem* 1991; 266: 9140-9144.
6. Romey MC, Tuffery S, Desgeorges M et al. Transcription analysis of CFTR frameshift mutations in lymphocytes using the reverse transcription-polymerase chain reaction technique and the protein truncation test. *Human Genet* 1996; 98: 328-332.