

Cystisk Fibros i Näsa & Bihålor

Gert Henriksson, Huddinge Sjh

Cystisk Fibros: Agenda

- Bakgrund
- Otolaryngologens roll
- Sinuit vid CF
- Näspolypos vid CF
- Framtidens behandling vid CF

Cystisk Fibros: Bakgrund

Sjukdomsmekanism :

- Den vanligaste recessivt ärftliga sjukdomen bland kaukasier där risk för förtidig död föreligger
- Defekt i kromosom 7
- 800 olika mutationer kända varav D-F508 (70%), 394delTT och 3659delC är vanligast i Sverige
- CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genen är defekt vilket påverkar en kloridkanal (glykoprotein) i cellmembranet
- I exokrina körtlar (såsom bukspottkörteln, slemkörtlar i övre och nedre luftvägarna) utsöndras ej klorid-jonen vilket ger en osmotisk absorption av natrium och vatten från ytepitelet in i cellen ⇒ segt sekret
- I svettkörtlarna fungerar ej absorptionen av kloridjoner varför svett med högre innehåll av Na och Cl utsöndras.

Cystisk Fibros: Bakgrund

Debut och diagnos :

- 1 av 4000 födselar får CF (2-3% av populationen bär anlaget)
- Diagnosen sätts vanligtvis vid 5-6 månaders ålder (mekoniumileus, dålig viktuppgång, recidiverande luftvägsbesvär (hosta, obstruktivitet))

•Utrednings- gång:

Svetttest ($Cl \geq 60$ mmol/L(barn))

(+ Odling

+ S-Pankreas amylas, F-Chymotrypsin, F-Elastas (bukspottkörteltester)



(2-3% missas)



Genotypning (Screening med 32 mutationer)



(1% missas)



Följs kliniskt tills motsatsen är bevisad

Cystisk Fibros: Bakgrund

Sjukdomsutveckling:

•Nedre luftvägarna:

- Segt sekret i lungorna som infekteras av bla *Hemofilus Influenza*, *Stafylococcus aerius*, *Pseudomonas aeuginosa* samt *Burkhloidea cephalica*. Initialt intermittenta infektioner men därefter kronisk kolonisation. Detta leder bla till bronkväggsförtjockning, emfysem och fibros. I avancerat stadium får man pulmonell hypertension och cor pulmonale.

•Gastrointestinalkanalen:

- De exokrina körtlarna i pancreas förstörs (i 80% inom ngr år). Brist på bukspottkörtelenzym leder till nedsatt absorption av näring, fett och de fettlösliga vitaminerna A,D,E & K. Kliniskt ser man stor aptit, stora avföringar och dålig viktuppgång. Även de endokrina körtlarna går i regress ⇒ insulinberoende diabetes utvecklar sig i 10 %.

Cystisk Fibros: Bakgrund

Behandlingsexempel:

- Läkemedel:

Påverka segt visköst sekret:

-Dimtält (NaCl), Andningsgymnastik morgon & kväll / Hostteknik, Slemlösande (Bromhexin / Acetylcystein), DNas (Pulmozyme), Na-resorptionshämmare (Amilorid)

Luftrörsvidgande / inflammationshämmande: -B2-stimulerare / inhalationssteroider

Antibiotika: -P.o 10-dgrs/långtids (Amoxicillin / Heracillin/ Ciproxin)
-I.v./Inhal. 10 dgr (Fortum / Ciproxin / Tobramycin..)

Pancreasinsufficiens: -Pancreasenzym, Äta 50% mer än normalt / Mkt fett (essentiella fettsyror), Vitamin A, D och E (och K inför operationer)

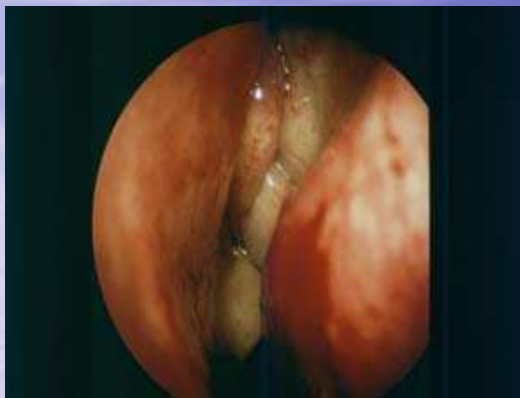
- Kirurgi:

1) Bronkoskopier vid bl.a atelektaser

2) Näspolypkirurgi

....Hjärt- och lungtransplantationer (20 % av samtliga lungtransplant.)

ÖNH-sjukdomar vid CF:



1) Näspolyper (i ca 25-56% (Jorissen-99, Brihaye-94, Coste-95, Hadfield-2000))



**2) Sinuit (11-94 % har beh.krävande sjd
(Ceporo-87, Moss-95, Kerrebijn-92))**



**3) Sensorineural hns (pga aminoglykosider).
Otiter ej överrepresenterade (Jorissen-98, Haddad-94,
Hadfield-2000) .**

Cystisk Fibros: Sinuit

Sinuspatologi:

- Slemhinnesvullnad:

- Slät-rtg visar svullnad eller nivå i 93-100%

- (Taylor-74, Schwachman-62) .

- CT visar svullnad i 100% (Cuyler-92, Coste-95) .

- Sekret: - Segt, klistrigt sekret i maxillarsinus osv.

- Bihåleutseende:

- Minskad pneumatisering av maxillarsinus

- Mediala max.sinusbegränsningen medialiserad ⇨ förträngd nashåla

- Ökad andel hypoplasi av frontalsinus och spenoidalsinus

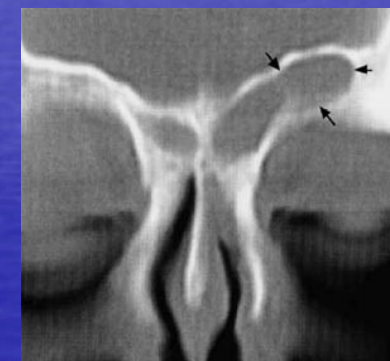
- Demineraliserad processus uncinatus

- (Ramsey-92, Kim-97, Krzeski-2001, Eggesbø-2002)

- Övrigt:

- Minskad NO-halt i näsan, troligtvis pga slemhinneskada och minskad yta frisk slemhinna i bihålesystemet / tilltäppta ostier / segt sekret (Grasemann-

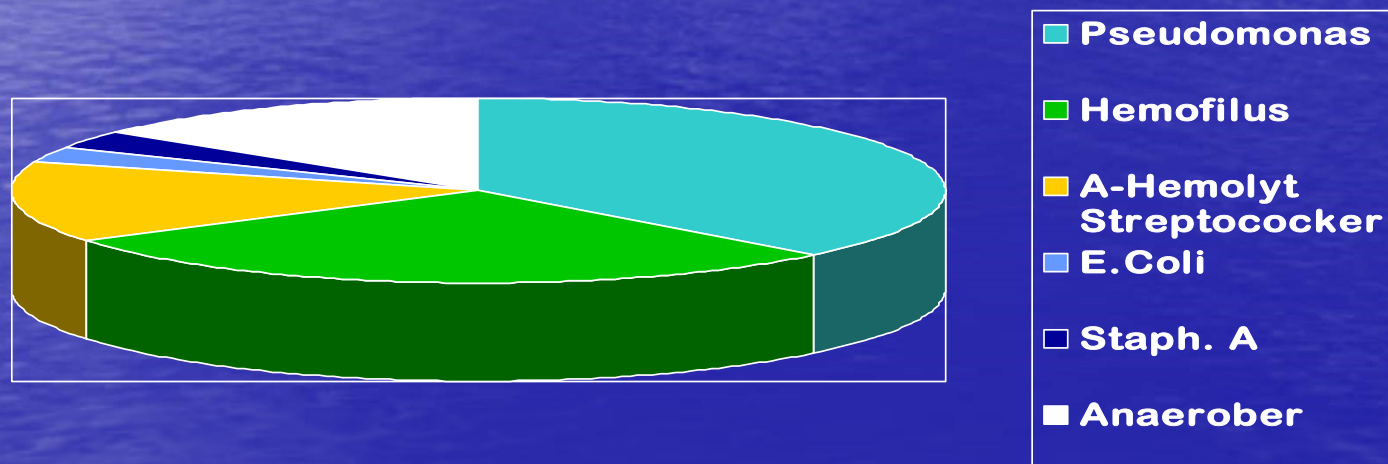
- 2002, Thomas-2000, Lundberg-96, Balfour-Lynn-96)



Cystisk Fibros: Sinuit

Bakteriologi:

Högre andel *Pseudomonas aeruginosa* framodlat från bihålorna (i samband med bihålekirurgi/käkhålespolning) jmf med andra kroniska sinuiter (Jaffe-77, Shapiro-82, Crockett-87, Moss-92) .



Cystisk Fibros: Sinuit

Hosta	62%
Nästäppa	60%
Rinnsnuva	53%
Recidiverande sinuit	51%
Sömnsvårigheter	37%
Huvudvärk	32%

(Brihaye-94)

Symptom:

- Ansikts- / huvudvärk, rinnsnuva, nästäppa, baksnuva.....

De övre luftvägsbesvären kan underskattas av CF-patienterna pga att de är fokuserade på de mer allvarliga åkommorna i de nedre luftvägarna och GI-kanalen (Kennedy-88) .

Sinuitbesvären kan döljas av den regelbundet återkommande antibiotikabehandlingen. Diskreta tecken på infektion, dålig viktutveckling, ökad hosta, ändrad sputumfärg, ökade GI-besvär och förändrade auskultationsfynd på lungorna ⇒ antibiotika ca 10 dgr.

I medel innebär detta en antibiotikabehandling var eller varannan månad.

Cystisk Fibros: Sinuit

Behandling & Prognos:

Antibiotika (Tex Ciproxin po alt Iv antibiotika om man vill täcka upp för *Pseudomonas*)

FESS

(Obs! Ökad förekomst av CF-genen i enkel uppsättning finns i förhöjd frekvens hos (i övrigt friska) patienter med kronisk sinuit) (Wang-2000)

Cystisk Fibros: Näspolypos

Lurie rapporterade förekomsten av näspolypos i CF-populationen redan 1959.

Etiologi:

Bakteriell inflammation:

- Neutrofil infiltration i polyperna (Rowe-Jones-97)
- ↑ IL-8, lysozym i nasallavage
- ↑ LTC4, ECP i nassekret (Wang-96)



Korrelation till genotyp:

- Behandlingskrävande polypos (Δ -F508 / Δ -F508, Δ -F508 / G551D)
(Kingdom-96)
- Större sjukegrad i övre luftvägarna & stora polyper (Δ -F508 / Δ -F508 $\Rightarrow$ relativ risk för näsbihålekirurgi 2.33) (Jorissen-99)

Cystisk Fibros: Näspolypos

Symptom:

- Hyposmi (Hadfield-2000)
- Rinnsnuva
- Huvud- / Ansiktsvärk
- Nästäppa
- Näsblödning
-relativt ofta ingen tydlig klinik.

Cystisk Fibros: Sinuit & Näspolypos

Behandling:

1) FESS:

Indikation (vid sinuit &/eller polypos) (Nishioka-95 (USA)) :

1. Persisterande nästäppa &/eller medial buktning av lateralväggen trots intensiv behandling med läkemedel (i kombination med tex. hyposmi, snarkning, munandning)
2. Medialisering av lateralväggen även utan subjektiva besvär (pga. risken för mucoccele)
3. Exacerbationer av lungsjukdom som samvarierar med de sinonasala besvären (tex. besvärlig baksnuva)
4. Ansikts-, eller huvudvärk utan annan etiologi med tydlig inverkan på livskvaliteten
5. Önskemål att förbättra distinkta näs- bihålebesvär där annan medicinsk behandling ej haft tillräcklig effekt

Resultat:

- Minskad risk för recidiv jmf med polypevulsio (Ceporo-87, Stern-82, Reilly-85, Hadfield-2000, Jaffe-77)

Polypevulsio $\Rightarrow$ 59-89% recidiv (1,5-8 års uppföljning)

FESS $\Rightarrow$ 20-46% recidiv (1-5 års uppföljning)

- Polypos- och sinuitrelaterade symptomen tydligt i regress (Crockett-87, Jones-93, Gentile-96, Duplechain-91, Nishioka-95)

- Minskade nedre luftvägsbesvär och mindre behov av sjukhusvård (Umetsu-90)

- Lungkapacitet ej förbättrad postoperativt (Madonna-97)

Cystisk Fibros: Sinuit & Näspolypos

Låg komplikationsfrekvens vid FESS (Albritton-2000)

FESS tar ej bort näsbihåle-sjukdommen vid CF men mildrar symptomen (Cuyler-92)

Kombinationen FESS + uppföljande maxilarsinussköljningar (månatligen) med aminoglykosider ger lägre frekvens av upprepad kirurgi (10% vs. 47% (1-årsuppföljn.) & 22% vs 72 % (2-årsuppföljn.)) (Moss-95)

Starkare indikation för ESSAL (endoskopisk sinuskirurgi med antimikrobiellt lavage) efter lungtransplantation (Dosanjh-2000) pga spridning av bakterier från sinus till lunga.

2) Nasal steroid

- Vid små polyper (Hadfield-2000)

3) Exspektans (komb. med uppföljande kliniska kontroller)

- Vid små icke-symptomatiska polyper

(Spontan regress av polyper beskriven av Stern et al-82 (???))

Cystisk Fibros: Framtidsutsikter

Prognos:

Medianöverlevnad 70-talet: ca 10 år

Medelöverlevnad 90-talet: ca 35 år

Mortaliteten: ca 0,5 % ($<2-3$ fall per år/500 pat)

CF-patient född idag har 80-85% chans att nå 40 år

Mål: Optimerad behandling $\Rightarrow$ hälften av patienterna bör kunna bli 50 år eller äldre

Framtida behandling:

- Genterapi

(sedan ca 1990 har olika vektorer (adeno- & retrovirus mfl, liposomer..) prövats $\Rightarrow$ > 5 års ytterliggare forskning & prövning krävs)

- Stimulera funktionen hos den befintliga CFTR kloridkanalen?

The End

Cystisk Fibros - bakgrund:

Den vanligaste recessivt ärftliga sjukdomen med risk för förtidig död bland kaukasier:

- autosomalt recessiv, kromosom 7
- 800 olika mutationer kända varav **D-F508**, 394delTT och 3659delC är vanligast
- CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genen är defekt vilket ger påverkan på klorid kanaler i exokrina körtlar
- Dysfunktionen i de exokrina körtlar ger ffa:
 - 1) Kronisk obstruktiv sjukdom
 - 2) Pancreasinsufficiens
- 1 av 2500/3000 födselar får CF (var 40:e individ bär anlaget)
- Diagnosen sätts vanligtvis vid 5-6 månaders ålder (mekoniumileus, dålig viktuppgång, recidiverande luftvägsbesvär (hosta, obstruktivitet))

Cystisk Fibros - bakgrund (forts.):

Diagnos:

- Svetttest visar ökad kloridsekretion ($> 60 \text{ mmol/l}$) men missar 3-4 %
- Hereditet (25% av syskonen riskerar att utveckla sjukdom)
- Genotypning
- Klinisk uppföljning till motsatsen är bevisad (1%)

Sjukdomsutveckling:

- 1) Segt sekret i lungorna som infekteras av bla HI / Stafylococker samt Pseudomonas. Detta leder bla till bronkväggsförtjockning, emfysem och fibros. I avancerat stadium får man pulmonell hypertension och cor pulmonale.
- 2) Pancreasinsufficiens leder till stor aptit, stora avföringar och dålig viktuppgång. Diabetes kan utveckla sig.

Cystisk Fibros - bakgrund (forts.):

Behandling:

- Dimtält (NaCl)
- Andningsgymnastik morgon & kväll / Hostteknik
- Slemlösande (Bromhexin /Acetylcystein)
- Luftrörsvidgande (Bricanyl...)
- Antibiotika vid infektioner (P.o Amoxicillin / Heracillin/ Ciproxin..
(I.v. Fortum / Ciproxin / Tobramycin..)
- Pancreasenzym
- Äta 50% mer än normalt / Mkt fett (essentiella fettsyror)
- Vitamin A, D och E

Cystisk Fibros - bakgrund (forts.):

Ytterligare beh.:

- Bronkoskopier vid bl.a atelektaser
- Hjärt- och lungtransplantationer
- Genterapi

Prognos:

- Successivt förbättrad överlevnad (70-talet hade medel-överlevnad 10 år medan man på 90-talet hade ca 35 års medel-överlevnad)

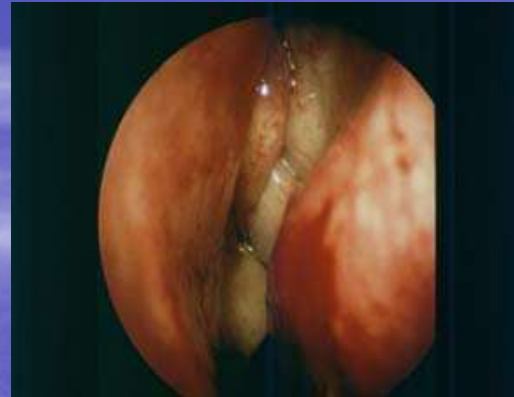
Cystisk Fibros - bakgrund (forts.):

ÖNH-sjukdomar vid CF:

1) Näspolyper (i ca 25-40%)

Diagnos: Optisk inspektion

Beh - Nasala steroider alt FESS



2) Sinuit (drygt 10 % har beh.krävande sjuk)

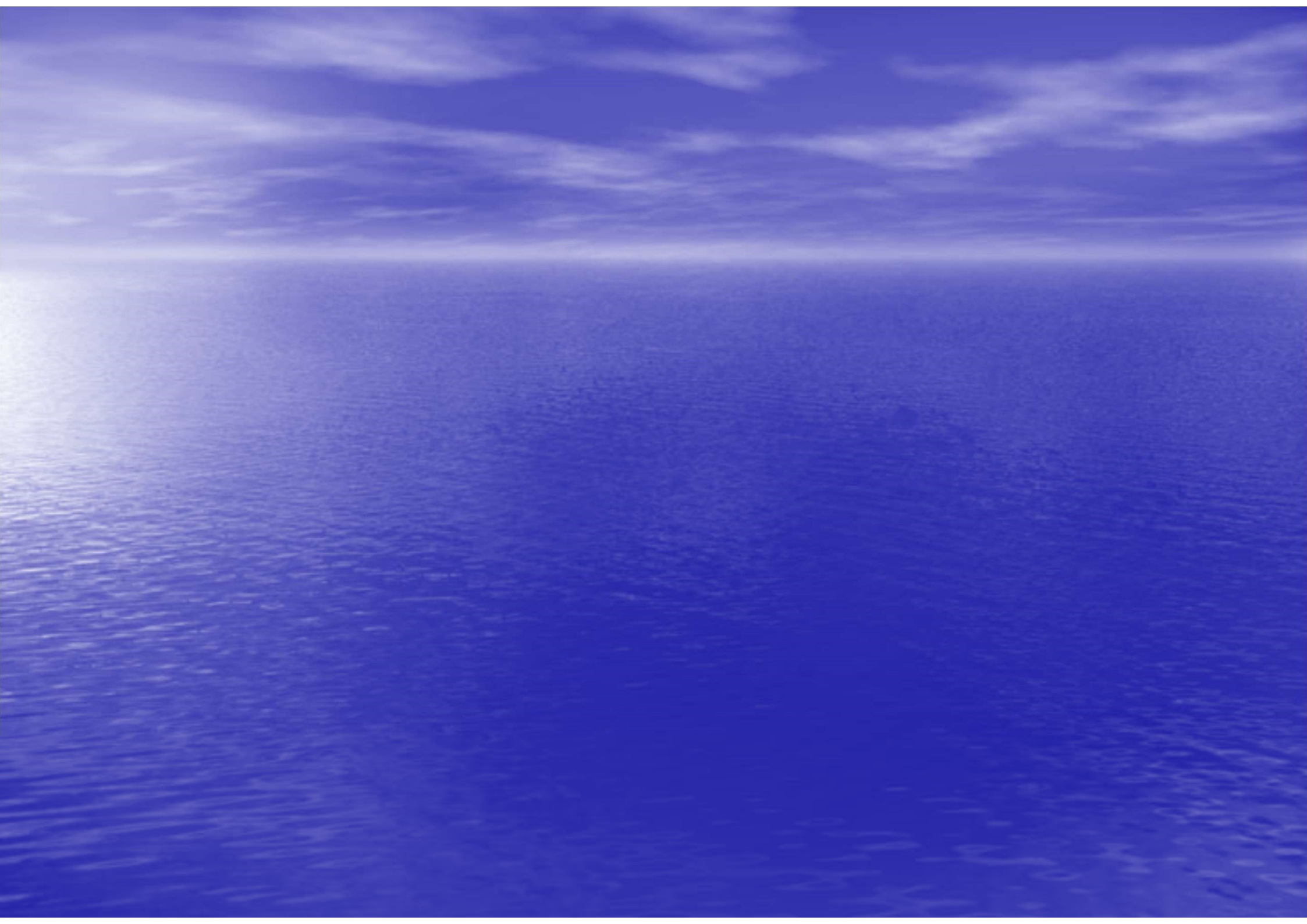
Diagnos: Rtg + klinik

Beh - Antibiotika, ev spolning, ev FESS



3) Otosalpingit (ca 1% erhöjd TMD), kronisk otit (ca 2,5%),
sensorineural hns (pga streptomycin mm.), AOM (ca 5.5%)





Luktresultat (studie 1):

Hyposmianamnes (pågående): 7% (Polypgr 12,5% vs 3%)

Hyposmi enl UPSIT: 21% (Polypgr 30% vs 14%)

Signifikant skillnad i UPSIT-resultat jmf med frisk kontrollgrupp (MWU-test, $p=0.04$)

Näspolypos i 39%

(Grad 1= 23%, Grad 2= 45%, Grad 3= 32%)

Tidigare polypectomi i 24% (Polypgr 48% vs 9%) ($p<0.0001$ log.regr)

I näslavage fanns de inflammatoriska markörerna IL-8 och lysozym i en sign högre titrar i cf-gruppen jmf med frisk kontrollgrupp

Kumulativ Proportion Ej Koloniseradre med Ps.aerug.

○ Complete + Censored (Kaplan-meier)

