

Patient Care 2000; 27 (12): 43-47

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

## Klinische genetica (10): cystic fibrosis

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

C. Schrander-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht

Redactionele coördinatie:

K. Wils

cystic fibrosis (*cystic fibrosis*)

Cystic fibrosis (CF) is een autosomaal-recessief erfelijke aandoening die zich meestal op kinderleeftijd manifesteert. Het is een multisysteemziekte. De aandoening uit zich door klachten in het maag-darmkanaal met pancreasinsufficiëntie of door luchtwegklachten met herhaalde infecties. De mucusvormende epitheelcellen produceren een viskeus slijm, zodat de ziekte ook wel mucoviscidose of taaislijmziekte wordt genoemd. De ziekte komt bij ongeveer 1:3.600 pasgeborenen voor. In ons land zijn momenteel ongeveer 1.000 patiënten bekend. Per jaar worden er 50 kinderen met cystic fibrosis geboren. Eén op dertig Nederlanders is drager van de aandoening. De ziekte is zeldzaam bij Afrikanen en Oost-Aziaten.

### Klinisch beeld

De symptomen van cystic fibrosis zijn samengevat in bijgaande tabel. In 15 tot 20% van de gevallen is meconiumileus bij de neonat de eerste uiting van cystic fibrosis. Dit symptoom kan zelfs al intra-uterien optreden; bij echo-onderzoek kunnen uitgezette darmlissen opvallen. Bij de baby is door pancreasfalen de ontlasting vettig en volumineus met een typische geur. Er is *failure to thrive*, het kind vertoont een groeiachterstand. De pancreasstoornis leidt tot pancreasatrofie met cysten, focale biliare cirrose, hypoplasie van de galblaas, cholestase, portale hypertensie, hypersplenisme en levercirrose. Minstens 8% van de patiënten krijgt diabetes mellitus (vaak na het tiende levensjaar). Hoesten met herhaalde luchtweginfecties kan gepaard gaan met obstructie en atelectase, later bronchiëctasieën en kolonisatie met resistente bacteriën. De pulmonale gevolgen van cystic fibrosis zijn zeer divers en komen frequent voor. De behandeling en preventie van complicaties vergen grote aandacht. De longproblemen dragen bij aan de groeiachterstand en leiden bij oudere kinderen tot trommelstokvingers en horlogeglasnagels. Een ander luchtwegprobleem is chronische sinusitis met polyposis nasi.

Cystic fibrosis is een sterk variabele aandoening. Zonder intestinale verschijnselen kan er een aanmerkelijke vertraging optreden in de diagnostiek. De belangrijkste signalen zijn dan herhaalde luchtweginfecties en een groeiachterstand. Milde symptomen leiden pas op volwassen leeftijd tot een diagnose. Ten minste 95% van de mannen met cystic fibrosis is infertiel, omdat de mesonefricusstructuren die uit de buis van Wolff zouden moeten ontstaan, zich niet (volledig) ontwikkelen. De seksuele functies zijn overigens niet gestoord. Daarentegen wordt bij een klein deel van de mannen met azoöspermie (1 à 2%) aplasie van de vasa deferentes gevonden. Congenitale aplasie van de vasa deferentes (CAVD) is een uiting van milde cystic fibrosis en DNA-onderzoek bevestigt deze diagnose.

Bij vrouwen kan secundaire amenorroe optreden, vooral tijdens exacerbaties van de longproblemen. Bij een zwangerschapswens kan de conceptie gehinderd worden door afsluiting van de cervix uteri, ook met taai slijm. Zwangerschap is vooral een grote belasting voor de longfunctie. Een en ander vraagt een goede voorbereiding en een multidisciplinaire benadering.

## Diagnostiek

De diagnostiek bestaat uit het verrichten van een zweettest (zie ook 'Geschiedenis van het onderzoek naar cystic fibrosis'). Is de zweettest afwijkend of wordt – bij een negatieve test – toch cystic fibrosis overwogen, dan is het gebruikelijk om DNA-onderzoek te laten verrichten. Eventueel bestaat nog de mogelijkheid van ICM (*Intestinal Current Measurements*). Aan de hand van een rectumzuigbiopt wordt dan het natrium- en chloridetransport via de CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) of een alternatieve weg onderzocht.

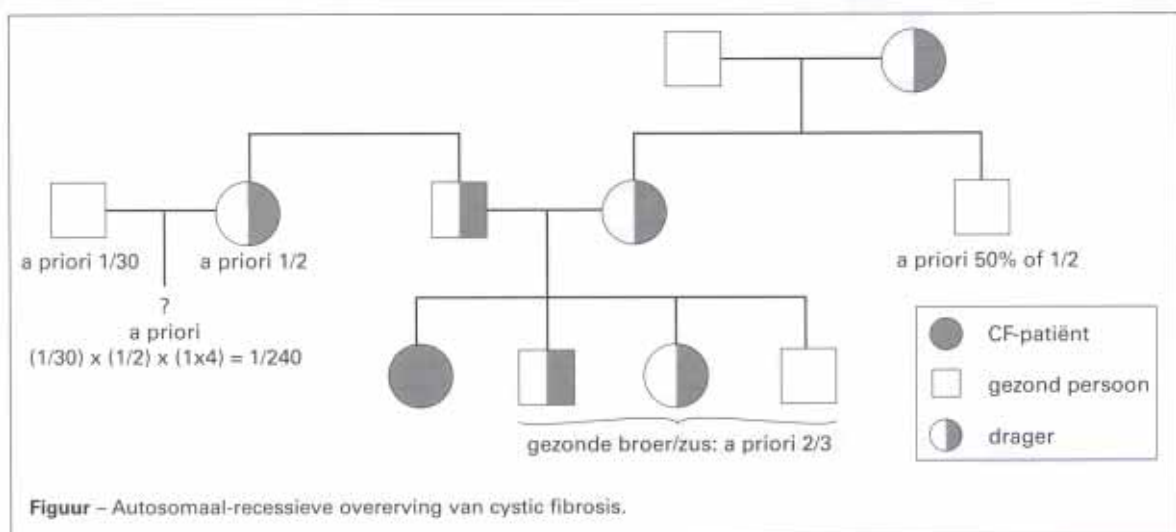
Cystic fibrosis wordt bevestigd met DNA-onderzoek, dat wordt aangevraagd door kinderartsen of klinisch genetici. De mutatieanalyse wordt verricht in gespecialiseerde DNA-laboratoria. In Nederland zijn dit het Klinisch Genetisch Centrum van Rotterdam en Groningen.

### Casus 1

Suzanne is drie jaar oud en wordt door haar moeder naar het spreekuur gebracht. De kleuter maakte al vele episodes van hoesten en koorts door. Zij kreeg bij herhaling antibioticakuren. De familieanamnese is blanco. Suzanne ziet er matig gezond uit en heeft een normale lengte met een gewicht op de 10de percentiel. Zij heeft af en toe een productieve hoest; haar temperatuur bedraagt 37,7 C°. Over beide longvelden worden bronchitische rhonchi gehoord met een licht verlengd expirium. Overigens is het lichamelijk onderzoek normaal.

Bloedonderzoek laat een lichte anemie zien en een verhoogde bezinking van 20 mm in het eerste uur. Vanwege het recidiverende karakter van de klachten wordt Suzanne naar de kinderarts verwezen. Aanvullend wordt in het ziekenhuis een röntgenfoto van de longen gemaakt en wordt een sputumkweek ingezet. De longfoto blijkt niet duidelijk afwijkend maar de sputumkweek wijst op haemophilus influenzae, gevoelig voor alle geteste antibiotica.

Bij het bespreken van de uitslagen vertelt de moeder dat de ontlasting van Suzanne er typisch uitziet, zeker in vergelijking met die van haar broer van 7 jaar. Nader onderzoek toont een sterk verhoogde vetuitscheiding in de feces. De kinderarts oppert het vermoeden van cystic fibrosis. De zweettest is afwijkend. In overleg met de ouders wordt bloed afgenomen voor DNA-onderzoek. Suzanne blijkt inderdaad cystic fibrosis te hebben: ze heeft zowel de  $\Delta F508$ - als de G542X-mutatie. Bloedonderzoek van de ouders laat de  $\Delta F508$ -mutatie bij de moeder zien en de G542X-mutatie bij de vader. Het paar wordt naar de klinisch geneticus verwezen voor erfelijkheidsadvies en verder familieonderzoek. De moeder heeft zusters met een kinderwens en zelf wilde het paar ook nog kinderen krijgen.



## Therapie

De therapie is in de regel symptomatisch, waarbij men afgaat op de klachten van de patiënt. Toevoeging van pancreasenzymen is aangewezen en ook een goed gebalanceerde hoogcalorische voeding met vitaminesuppletie is belangrijk. De pulmonale klachten moeten zo adequaat mogelijk behandeld worden; vaak is specifieke antibioticatherapie vereist. Ziekenhuisopnames zijn niet altijd te vermijden. Vele complicaties bedreigen de patiënt. Zo kan ernstig respiratoir falen tot rechterhartfalen leiden. De groei moet goed gevolgd worden en ook is veel aandacht nodig voor de psychologische ontwikkeling van het kind binnen het gezin.

In Nederland worden in de academische centra veel kinderen met cystic fibrosis gevolgd door speciale teams. Deze cystic fibrosis-teams werken multidisciplinair en bieden een optimale zorg. Waar vroeger de levensverwachting van patiënten ernstig beperkt was, zijn volwassenen met cystic fibrosis nu geen uitzondering meer. Vaak kampen volwassen patiënten nog wel met ernstige problemen. Sommigen moeten zelfs een hart-longtransplantatie ondergaan.

## Pathogenese

Aan de basis van cystic fibrosis ligt een stoornis in het transportmechanisme van chloride onder invloed van een mutatie in het CFTR-gen. Dit gen codeert voor een eiwit dat uit 1.480 aminozuren bestaat en dat het chloridetransport beheerst vanuit de secretoire epitheelcel van de exocriene slijmklieren door de apicale membraan. Het afwijkende transport leidt tot hoge natrium- en chloorconcentraties in het zweet en elders – in de longen bijvoorbeeld – tot viskeus slijm dat in de kleinere luchtwegen tot obstructie en infectie predisponeert. Populair gezegd functioneert de ‘zoutpomp’ over de celmembranen niet of niet goed waardoor taai secreet ontstaat. Deze stase geeft aanleiding tot secundaire biliaire cirrose in de lever, tot secundaire cysten en fibrosen in de pancreas en bij mannen tot infertiliteit door obstructie van de ductus en/of vasa deferentes. Ook de meconiumileus bij de neonat ontstaat door de productie van taai slijm. Als equivalent kan – vooral op oudere leeftijd – obstipatie en een rectumprolaps ontstaan.

## Casus 2

Jan en Anke willen graag kinderen. Anke is al vier maanden met de pil gestopt en gebruikt 0,5 mg foliumzuur extra per dag. Recent is bij een neefje van Jan de diagnose cystic fibrosis gesteld. De familie is erg geschrokken want cystic fibrosis is erfelijk. Dit neefje is de 2-jarige zoon van de zuster van Jan. DNA-onderzoek bij het neefje en zijn ouders is ingezet maar de uitslagen zijn nog niet bekend. Anke is bang dat ze misschien al zwanger is en vraagt zich af of zij ook een verhoogde kans hebben op een kind met cystic fibrosis. U legt hen uit dat de zus van Jan per definitie drager is, dat Jan kans van 1 op 2 op dragerschap heeft en dat Anke het algemene risico van 1 op 30 heeft (zij zijn geen familie van elkaar). De kans dat zij dus samen drager zijn, is  $1 \text{ op } 2 \times 1 \text{ op } 30 = 1 \text{ op } 60$ . De kans op een kind met cystic fibrosis is 1 op 4 daarvan, ofwel 1 op 240.

Omdat zij met dit a priori lage risico niet voldoende gerustgesteld zijn, verwijst u hen naar het klinisch-genetisch centrum in uw regio. Daar worden de gegevens van het betreffende neefje, met toestemming van zijn ouders, gelicht en wordt nagegaan waar het DNA-onderzoek gaande is. In overleg met het betreffende DNA-laboratorium wordt bloed van Jan en Anke opgestuurd. Binnen de maximale termijn van 3 maanden worden zij geïnformeerd: Jan is drager van dezelfde mutatie als bij zijn zuster gevonden werd, Anke is geen drager. Hiermee zijn zij volledig gerustgesteld. Anke blijkt overigens nog niet zwanger, zodat een spoedaanvraag niet nodig was geweest.

## Genetica

Cystic fibrosis is een autosomaal-recessief erfelijke aandoening. Ouders van een patiënt zijn per definitie drager van de aandoening. Een gezonde broer of zus van een patiënt heeft een kans van 2 op 3 om zelf drager van cystic fibrosis te zijn. Broers en zussen van de ouders van een cystic fibrosis-patiënt hebben een kans van 1 op 2 op dragerschap. Alle patiënten met cystic fibrosis hebben op beide chromosomen nummer 7 een mutatie in het cystic fibrosis-gen. Dit gen ligt op chromosoom 7q13.3. De meest voorkomende mutatie is de  $\Delta F508$ -mutatie maar er zijn nog veel andere mutaties beschreven. Bij een minderheid van de chromosomen nummer 7 lukt het niet om de mutatie vast te stellen.

Als de mutaties bij een patiënt en zijn ouders zijn vastgesteld, dan is familieonderzoek goed mogelijk. De in cystic fibrosis gespecialiseerde DNA-laboratoria van Rotterdam en Groningen onderzoeken of het familielid die bepaalde mutatie heeft. Een risico van een kind met cystic fibrosis bestaat alleen als ook de partner drager is. Bij mensen zonder cystic fibrosis in de familie is het de gewoonte om de vraag naar dragerschap te beantwoorden met het aantonen van een mutatie of het uitsluiten van ruim 30 mutaties in het cystic fibrosis-gen. Zijn al deze mutaties afwezig, dan rest een laag risico van dragerschap van een nog minder frequente mutatie. Het paar heeft dan een zeer lage kans op een eigen kind met cystic fibrosis en prenatale diagnostiek is niet geïndiceerd. Gezonde dragers van een cystic fibrosis-mutatie onderscheiden zich niet van personen die geen drager zijn.

Er is enige correlatie tussen de ernst van de aandoening en het type mutaties op chromosomenpaar 7: de genotype-fenotypecorrelatie. Cystic fibrosis-patiënten met twee keer de  $\Delta F508$ -mutatie hebben in de regel een ernstige vorm van cystic fibrosis met long- en intestinale problemen. Het is echter lang niet altijd mogelijk om de ernst van de ziekte te voorspellen op grond van het genotype. Bij gezonde mannen met azoöspermie door congenitale aplasie van de vasa deferentes (CAVD), wordt de R117H-mutatie gevonden.

### **Geschiedenis van het onderzoek naar cystic fibrosis**

In 1936 beschreef de Zwitserse kinderarts Guido Fanconi als eerste het klinisch beeld van cystic fibrosis. Patholoog-anatoom Dorothy H. Anderson van de *Columbia University* maakte in 1931 een gedetailleerde analyse van de ziekte bij 49 kinderen, inclusief obductiebevindingen. Zij gaf de aandoening de naam cystic fibrosis naar aanleiding van de microscopische beelden in de pancreas en de darmwand, waar cystische zwelling van de slijmklieren en fibrotische veranderingen in het parenchymale interstitium gezien werden.

In de jaren veertig veronderstelde men dat cystic fibrosis veroorzaakt werd door een afvloedstoornis van de exocriene klieren van viskeuze mucus, waardoor beschadiging van pancreas en longen ontstond. De eerste antibiotica kwamen ter beschikking en de autosomaal-recessieve manier van overerving werd herkend.

De excessieve zoutuitscheiding in het zweet was empirisch al bekend: zo was het de gewoonte van verloskundigen om even aan het voorhoofd van een pasgeborenen te likken. In de jaren vijftig werd de zweettest ontwikkeld als diagnosticum. Door middel van pilocarpine-iontoferese wordt zweet verzameld waarin de chloorconcentratie gemeten wordt. Deze test is nog steeds van waarde bij de diagnostiek.

In de jaren zestig en zeventig zijn de mogelijkheden voor substitutie van de enzymen bij deficiënties steeds meer geoptimaliseerd. Voeding, antibiotica en andere therapeutische methoden zijn sterk verbeterd. De begeleiding van de patiënt – ook psychosociaal – ging erop vooruit. In 1969 werd een ouder- en patiëntenvereniging opgericht (thans de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting, gevestigd in Baarn\*). Al en met al werden de kennis over de ziekte en de therapeutische mogelijkheden steeds uitgebreider en nam de levensverwachting toe. De aandoening vergt een multidisciplinaire aanpak.

Veel fundamenteel onderzoek is nog gaande. In 1985 identificeerden Lap-Chee Tsi en anderen het gen dat codeert voor het CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Veel mutaties in dit gen, gelegen op chromosoom 7q, zijn inmiddels beschreven. De meest frequente mutatie is  $\Delta F508$ , waarbij drie nucleotiden zijn gedeleteerd op locus 7q31.3. Door deze deletie ontbreekt een aminozuur, fenylalanine, op positie 508. In de jaren negentig werden bemoedigende vorderingen gemaakt in de ontwikkeling van gentherapie voor cystic fibrosis.

\* Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting  
Dr. A. Schweitzerweg 3, 3744 MG Baarn  
Tel.: 035-647 92 57  
E-mail: [info@ncfs.nl](mailto:info@ncfs.nl)  
<http://www.ncfs.nl>  
<http://www.cfib.nl/index.htm> (Cystic fibrosis in beweging)

### Erfelijkheidsadviesing

Als de diagnose cystic fibrosis gesteld wordt bij een kind, zijn de ouders per definitie drager. Bij elke volgende zwangerschap bestaat een kans van 1 op 4 op herhaling. De ernst van de aandoening kan variëren tussen broers en zussen. Bij de  $\Delta F508$ -mutatie in duplo verwacht men wel een ernstig fenotype met pancreasinsufficiëntie. Met het paar worden de diverse handelingsopties doorgesproken. Deze opties variëren van het afzien van kinderen, het aandurven van een zwangerschap als prenatale diagnostiek mogelijk is of het accepteren van het risico. Pre-implantatie genetische diagnostiek kan overwogen worden als dit technisch mogelijk is. Hiervoor moet het paar via het eigen klinisch-genetisch centrum naar de afdeling klinische genetica Maastricht verwezen worden (zie 'Prenatale en pre-implantatie genetische diagnostiek' in het juninummer). Het kiezen voor een donorzaadcel is een optie maar wordt in de praktijk weinig toegepast voor deze indicatie.

Als een echtpaar met een herhalingsrisico van 25% prenatale diagnostiek wil laten verrichten, kan dit via DNA-onderzoek in afgenomen vlokken. De uitslag volgt na maximaal drie weken. Tevoren worden de vele aspecten uitgebreid doorgesproken met de klinisch geneticus. De huisarts kan hier uitdrukkelijk bij betrokken zijn. In geval van cystic fibrosis bij de foetus is een afbreking van de zwangerschap bespreekbaar.

Een andere ontwikkeling is dat mensen zich preconceptioneel al zouden kunnen laten screenen op dragerschap voor cystic fibrosis. Eén op dertig Nederlanders is immers drager van de aandoening. Over deze preconceptionele screening kan veel gezegd worden (Zie ook 'Preconceptiezorg, een taak voor de huisarts?' in het julinummer). Binnen een researchmodel wordt een preconceptiemodel verder uitgewerkt (persoonlijk overleg prof. dr. L. ten Kate, klinisch geneticus AZVU te Amsterdam). Het lijkt in de lijn der verwachting om huisartsen hier een rol in toe te kennen. Vragen van aanstaande ouders zullen snel bij de huisarts terechtkomen. Als een paar familie van elkaar is, bijvoorbeeld neef en nicht, is onderzoek naar frequent voorkomende autosomaal-recessieve aandoeningen zoals cystic fibrosis een overweging.

Nu de levensverwachting van cystic fibrosis-patiënten toeneemt, kan bij volwassen vrouwen met cystic fibrosis een kinderwens ontstaan. Bij het overwegen van een zwangerschap spelen een aantal vragen mee: hoe is de gezondheidstoestand van de vrouw? Hoe is haar longfunctie? Kan zij een zwangerschap fysiek aan? Hoe is haar eigen prognose?

Kinderen van patiënten met cystic fibrosis zijn per definitie drager van de aandoening doordat de ouder een dubbele mutatie heeft. De kans op een eigen kind met cystic fibrosis hangt af van de partner die met DNA-onderzoek op dragerschap onderzocht kan worden.

DNA-onderzoek naar mutaties is nodig om optimaal erfelijkheidsadvies te kunnen geven. Broers en zusters van de ouders hebben een kans op dragerschap van 50%. Mutatieonderzoek bij hen is mogelijk, liefst nadat bekend is geworden welke mutatie hun broer of zus draagt. In principe worden de partners alleen getest als er dragerschap aangetoond is. Bij spoed (bijvoorbeeld een zwangerschap) worden het directe familielid en zijn partner wel gelijktijdig geprikt. De gangbare termijn voor DNA-onderzoek in Nederland is maximaal 3 maanden. In geval van zwangerschap kan dit bespoedigd worden tot ongeveer 3 weken. Het a priori risico van dragerschap bij broers en zusters van een patiënt is 2 op 3.

<b>Tabel</b>	
<b>Klinische presentatie van cystic fibrosis</b>	
<b>symptoom</b>	<b>voorkomen (% patiënten)</b>
acute of chronische	50
luchtwegsymptomen	
groeiachterstand, malnutritie	43
abnormale ontlasting (steatorroe)	35
meconium ileus	19
rectumprolaps	3-4
neuspoliep, sinusitis	2
lever-galziekte	1

Bron: *Nelson's Textbook of Pediatrics*, Behrman ed, 16th edition, 2000, p. 1317.

## **Conclusie**

Cystic fibrosis is een multisysteemziekte met een autosomaal-recessieve wijze van overerving. Het is, ondanks de verbeterde behandeling, nog steeds een ernstige aandoening met een beperkte levensverwachting. De diagnostiek is relatief simpel met een zweetest en DNA-mutatieanalyse; met DNA-onderzoek zijn ook betrouwbare familieanalyse en prenatale diagnostiek mogelijk. De huisarts heeft een rol in de begeleiding van het kind en gezin. Hij kan geconfronteerd worden met vele vragen over erfelijkheid. Wellicht heeft hij ook een functie in de preconceptie zorg als het mogelijke dragerschap moet worden vastgesteld en – als beide partners drager zijn – als de handelingsopties moeten worden besproken.

### **Enkele webadressen**

#### **Newborn screening for cystic fibrosis (Cochrane Review)**

<http://cochrane.org/cochrane/revabstr/ab001402.htm>

#### **Genetic Testing for Cystic Fibrosis – National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement**

[http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106_statement.htm)

### **Referenties:**

- Aulbers BJM, Fryns JP. Erfelijke aandoeningen. Practicum huisartsgeneeskunde. Bunge, Utrecht 1993 (2<sup>e</sup> druk).  
Boat TF. Cystic Fibrosis. In: "Nelson's Textbook of Pediatrics". Eds Behrman, Kliegman en Jenson, Saunders, USA 2000 (16de druk).  
Brunner en Leschot. Klinische genetica in de praktijk. Elsevier/Bunge, Maarsse 1998 (1<sup>e</sup> druk).  
Hudson ME, Geddes DM (Eds). Cystic Fibrosis London 2000 (2nd edition).  
Verheul E, Buys C. Het zit in de familie. TELEAC/NOT, Utrecht, 1997.

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim en Sonja da Graça voor de secretariële ondersteuning.