

Een diagnose met ver

Cystic fibrosis (CF) is een aangeboren ziekte die voornamelijk niet te genezen is. Door vroegtijdige ontdekking en betere medische zorg is de kwaliteit van leven voor CF patiënten de laatste jaren wel sterk verbeterd. Maar de ziekte heeft absoluut verstrekkende gevolgen, zowel psychisch als therapeutisch. Daarom is de betrouwbaarheid van de diagnose uitermate belangrijk.

Cystic fibrosis of taaislijmziekte is een aangeboren ziekte waarbij er iets mis is met de water- en zouthuishouding van cellen; met name in de klieren die slijm produceren. Het slijm is dik en taai in plaats van dun en vloeibaar. Hierdoor kan het slijm zijn functies onvoldoende vervullen en dat leidt vooral tot problemen in twee belangrijke systemen in het lichaam: het spijsverteringskanaal en het ademhalingssysteem. In het spijsverteringskanaal raken doorgangen verstopt en stagneert het transport van spijsverteringsenzymen van de alvleesklier naar de dunne darm. Het gevolg is een slechte vertering van het voedsel en onvoldoende opname van voedingsstoffen door het lichaam. Maag-darmproblemen en groeistoornissen zijn kenmerkend voor de ziekte. Slijm heeft ook een hele belangrijke functie in het ademhalingssysteem. Het zorgt voor de afvoer van ingeademde stofdeeltjes, bacteriën of virussen. Als het slijm dik en kleverig is, blijven deze afvalstoffen in de slijmlaag achter en de ingevangen ziektekiemen kunnen gemakkelijk infecties veroorzaken. Hierdoor ontstaat op den duur onherstelbare schade aan de longen. Ook veroorzaakt het dikke slijm soms ademhalingsproblemen met als gevolg kortademigheid, piepende

ademhaling en hoesten. Het verloop van de ziekte is grillig en voor bijna iedereen anders. Ook de ernst van de klachten en de daarmee samenhangende levensverwachting kunnen per patiënt sterk verschillen. Hoe eerder CF wordt ontdekt, hoe eerder behandelingen kunnen worden gestart die de schade aan het maagdarmstelsel en de longen zoveel mogelijk kunnen beperken.

Zweettest
Taaislijmziekte is een erfelijke aandoening waarmee in Nederland ongeveer 50 baby's per jaar worden geboren. Dat is dus ongeveer één baby per week. Bij een aantal van hen zijn verstopte darmen bij de geboorte een eerste indicatie. Verder is de ontlasting vaak vettig met een typische geur, maar het meest kenmerkend is het zoutsmakende zweet. Niet voor niets was het ooit de gewoonte van verloskundigen om even het voorhoofd van een baby te likken. Tijdens een hete zomer in de jaren vijftig werden verschillende kinderen met CF opgenomen met een zogenaamde 'warmtesteek'. Men ontdekte toen dat sterke transpiratie bij CF-patiënten leidt tot extreem zoutverlies en daarmee was de zweettest geboren. Dit diagnosticum is nog altijd de gouden standaard. Het grote voordeel van deze test is dat een verhoogde zoutconcentratie in het zweet al direct na de geboorte meetbaar is en levenslang hetzelfde blijft, ongeacht de conditie van de patiënt of de aanwezigheid van klinische symptomen van de ziekte. De test is in de loop der jaren verder ontwikkeld en geavanceerd, waarbij speciale aandacht is besteed aan de toepasbaarheid bij pasgeborenen. Dat heeft geresulteerd in een snelle, eenvoudige en zeer kindvriendelijke test. De belasting is minimaal, een paar druppeltjes zweet is voldoende en de zoutconcentratie is bij de afname van

het vocht direct meetbaar. Toch kan in een enkel geval een fout-positieve of fout-negatieve uitslag voorkomen. Omdat de gevolgen van CF voor de patiënt en diens omgeving erg ingrijpend zijn, wordt een positieve zweettest altijd gevolgd door een DNA-onderzoek.

De meeste gevallen van CF worden ontdekt tussen 0 en 2 jaar. Zonder maagdarmstoornissen in de eerste levensjaren, kan er een aanmerkelijke vertraging optreden in de diagnostiek. Belangrijke signalen zijn dan herhaalde luchtweginfecties en een groeiachterstand. Sommige (mildere) vormen van CF worden zelfs pas op volwassen leeftijd vastgesteld. In alle gevallen is echter een defect gen de oorzaak van de ziekte en sinds de ontdekking van dat gen (in 1989) zijn er ook DNA-tests ontwikkeld om de ziekte te bevestigen of om het defecte gen vroegtijdig op te sporen.

Erfelijkheid
CF komt met name voor bij het blanke ras. Naarmate de huidskleur donkerder wordt, is de kans op CF kleiner. Het aantal patiën-

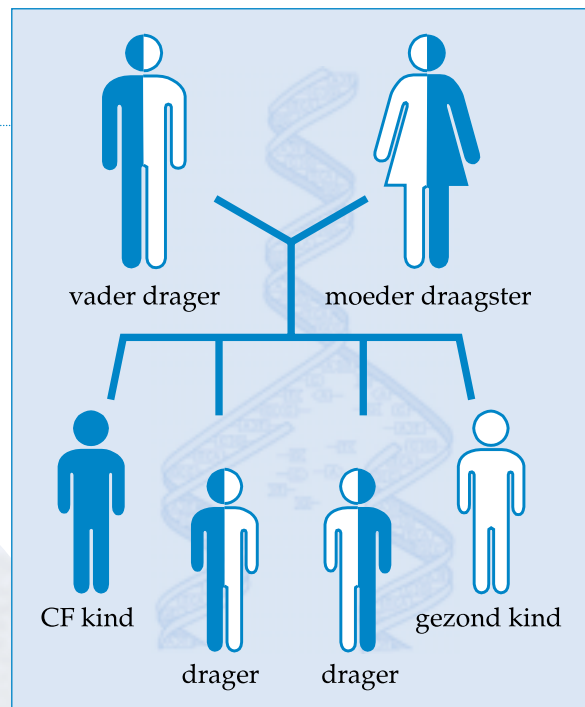
Aan de basis van cystic fibrosis (CF) ligt een stoornis in het transportmechanisme van natrium en chloride (zout) door het membraan van slijmklieren. Het ATP-afhankelijke transporteiwit werkt niet goed waardoor er te weinig chloride terug gaat naar de cel. Hierdoor bevat het zweet dat het huidoppervlak bereikt te veel zout en is het slijm in luchtwegen en darmen te dik. Populair gezegd functioneert de zoutpomp over het membraan niet goed.

Bron: O. Alawqati, Columbia University, NY, USA.

strekken de gevolgen

DNA-onderzoek
stelt
dragerschap
vast

Een drager 'draagt' de erfelijke eigenschappen van cystic fibrosis (CF) met zich mee. Deze persoon heeft de ziekte niet zelf en weet over het algemeen niet dat hij/zij drager is van het CF-gen. Hij/zij kan echter de erfelijke eigenschappen van CF wel doorgeven aan het nageslacht. Als beide ouders drager zijn, is de kans 1 op 4 dat het kind ook daadwerkelijk CF heeft.



ten wereldwijd bedraagt ruim 50.000 mensen: ongeveer 30.000 in Noord-Amerika en zo'n 20.000 in Europa waarvan naar schatting ongeveer 1.100 tot 1.200 in Nederland. Dat lijkt weinig, maar toch is taaislijmziekte één van de meest voorkomende erfelijke ziekten. De ziekte erft *autosomaal recessief* over (zie figuur). Dat wil zeggen dat iemand drager van de ziekte kan zijn, zonder ziek te zijn. In Nederland is ongeveer 1 op de 30 zogenaamd 'gezonde' drager en die onderscheidt zich niet van individuen die geen drager zijn. Dit betekent dat ongeveer een half miljoen Nederlanders drager is, dat wil zeggen de erfelijke eigenschappen van de ziekte met zich mee draagt. In het algemeen weet hij of zij dat niet. Als beide ouders drager zijn, is de kans op een kind met CF 25%. De kans op nakomelingen die even als de ouders 'gezonde' drager zijn, is 50% en de kans op een totaal gezond kind is 25%.

Bij personen die drager van de

ziekte zijn, komt in het DNA één enkel defect CFTR gen voor. Bij CF-patiënten komt dit defecte gen in tweevoud voor. Het gen codeert voor het chloortransporteiwit *cystic fibrosis transmembrane transport regulator*, afgekort als CFTR. Centraal bij de ziekte staat dat dit eiwit niet goed functioneert waardoor het zouttransport over het celmembraan niet goed werkt. Hierdoor produceren de slijmvormende klieren van luchtwegen, alveolesklier, darmen een dik en taai slijm en scheiden de zweetklieren zout vocht af. Omdat er enkele honderden verschillende mutaties van het CFTR-gen kunnen voorkomen, kent de ziekte vele, meer of minder ernstige, varianten. In onze streken gaat het in tachtig procent van de gevallen om een mutant die wordt aangeduid met *delta F508*. Het gevolg van dit foutje in het DNA is dat in het chloortransporteiwit één specifiek aminozuur (fenylalanine op positie 508) ontbreekt, waardoor het eiwit niet goed werkt. Met het ontrafelen van de genetische basis van de ziekte en de verschillende mutaties, zijn nieuwe diagnostie technieken beschikbaar

gekomen om de ziekte op te sporen aan de hand van DNA-onderzoek. Als bij een patiënt en zijn ouders de specifieke mutant is vastgesteld, kan familieonderzoek plaatsvinden. In Nederland zijn twee DNA-laboratoria (Rotterdam en Groningen) gespecialiseerd in erfelijkheidsonderzoek van CF. Tot nu toe wordt in ons land alleen DNA-onderzoek gedaan in families waar de ziekte voorkomt. Algemene (prenatale) screening op CF bij nieuwgeborenen met behulp van DNA-onderzoek wordt (nog) bemoeilijkt door de grote hoeveelheid verschillende mutaties van het defecte gen.

Betere prognose
Ofschoon de ziekte niet te genezen is, kunnen de klinische verschijnselen wel steeds beter worden bestreden. Met de komst van gespecialiseerde behandelingscentra en de opstelling van voedingsadviezen en de ontwikkeling van specifieke antibiotica, ontstekingsremmers en slijmverdunders zijn de typische klachten als maagdarfstoornissen, longfunctieverlies en luchtweginfecties steeds beter te behandelen. Ofschoon het nog altijd gaat om een zeer ernstige aandoening met een beperkte levensverwachting, zorgt een intensieve medische behandeling, gecombineerd met vroegtijdige diagnose, voor een steeds betere prognose. Kenmerkend daarvoor zijn een betere kwaliteit van leven en een stijging van de gemiddelde levensverwachting. In Europa bedraagt die inmiddels ruim 32 jaar en in Nederland zelfs 42,9 jaar. ●

Marian van Opstal

Bronnen:

1. H. de Nijs en C. Schrandler-Stumpel, 'Klinische genetica (10): cystic fibrosis' Patient Care, dec 2000
2. Nederlandse cystic fibrosis stichting (<http://www.ncfs.nl>)
3. H. Heijerman, 'Cystic fibrosis: medische stand van zaken', CF-nieuw, juni 2001

Zweettest eenvoudig,
snel en kindvriendelijk