

PROGNOSE VAN TAAISLIJMZIEKTE; TRENDS EN VOORSPELLERS

Auteur M.G. Slieker

Trefwoorden cystische fibrose, inflammatie, modifiergenen, overlevingsprognosevoorspellers

Samenvatting

Op 26 juni jl. promoveerde epidemioloog en kinderarts in opleiding Martijn G. Slieker aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld 'Prognosis in Cystic Fibrosis: Trends and

Predictors.' Promotoren waren prof. dr. C.K. van der Ent en mw. prof. dr. E.A.M. Sanders. In deze bijdrage wordt een samenvatting van het proefschrift gegeven.

(Ned Tijdschr Allergie 2008;8:231-3)

Inleiding

Cystische fibrose (CF) is de meest voorkomende erfelijke ziekte met een beperkte levensverwachting.^{1,2} Er is een grote variatie in de ernst van het ziektebeeld en de overleving. Sommige patiënten ondergaan een longtransplantatie of overlijden tijdens de kinderjaren, terwijl anderen tot op relatief hoge leeftijd een zeer mild ziektebeloop kennen. Verder ontwikkelt een aantal CF-patiënten vroeg in het leven complicaties, zoals CF-gerelateerde leverziekte, CF-gerelateerde diabetes of neuspoliepen, terwijl anderen deze complicaties nooit ontwikkelen.

Door identificatie van voorspellers voor het pulmonale ziektebeloop en CF-gerelateerde complicaties kan een betere voorspelling worden gedaan over de prognose en kunnen CF-gerelateerde complicaties eerder worden ontdekt. Een goede voorspelling van de pulmonale prognose kan plaatsing van patiënten op de wachtlijst voor longtransplantatie optimaliseren. Vroegtijdige behandeling van complicaties door eerdere diagnose kan eveneens resulteren in een betere prognose. Ten slotte geeft onderzoek naar genetische voorspellers meer inzicht in de pathofysiologie van CF, hetgeen aangrijpingspunten kan bieden voor nieuwe therapieën.

Het promotieonderzoek bestond uit 2 delen. Het eerste deel onderzocht de huidige geboorteprevalentie en overleving van CF-patiënten in Nederland (trends). Het tweede deel had tot doel klinische en genetische voorspellers van ziektebeloop van CF te identificeren.

Trends

De geboorteprevalentie van CF in Nederland werd tot kort geleden geschat op 1 op 3.600 levendgeborenen. Deze geboorteprevalentie was verkregen tussen 1961 en 1965 en was daarna nooit meer gemeten.³ Het huidige onderzoek liet zien dat de geboorteprevalentie van CF in Nederland tussen 1974 en 1994 gedaald was naar 1 op 4.750 levendgeborenen. Dit komt waarschijnlijk door betere genetische screening en advies, en door de toename van Nederlanders van niet-westerse afkomst.

De levensverwachting van Nederlandse geboortecohorten van CF-patiënten is de laatste decennia drastisch verbeterd. Van het CF-cohort 1974-1979 haalde 72% het 15^e levensjaar, tegen 91% voor patiënten uit 1985-1989. Alle opeenvolgende 5-jaars geboortecohorten tussen 1950 en 1994 lieten een betere overleving zien dan het voorafgaande cohort.

Klinische voorspellers

Broers en zusters met CF delen dezelfde 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR)-mutaties en zijn meestal blootgesteld aan dezelfde omgevingsfactoren. Bij 52 broer-zusparen werd aangetoond dat jongere broers en zussen in het eerste decennium van het leven gemiddeld eerder gekoloniseerd worden met *Pseudomonas aeruginosa*, maar geen slechtere longfunctie hebben dan hun oudere broers of zussen, waarschijnlijk ten gevolge van een jongere leeftijd bij diagnose. In het tweede decennium van het leven kon geen verschil in *P. aeruginosa*

kolonisatie meer worden waargenomen en hadden jongere broers en zussen een betere longfunctie dan hun oudere tegenhangers.

Twee veelvoorkomende CF-gerelateerde complicaties zijn CF-gerelateerde leverziekte en neuspoliepen. Er bleek een sterke associatie te zijn tussen het CFTR-genotype en CF-gerelateerde leverziekte. De longfunctie van CF-patiënten werd niet negatief beïnvloed door de aanwezigheid van CF-gerelateerde leverziekte.

Bij 140 kinderen met CF was de aanwezigheid van neuspoliepen significant geassocieerd met hoge 'Forced Expiratory Volume₁' (FEV₁)-, 'Forced Vital Capacity' (FVC)- en 'peak expiratory flow' (PEF)-waarden. Daarnaast was de aanwezigheid van poliepen geassocieerd met mannelijk geslacht, klachten van rinorrhoe, 'postnasal drip', en lage C-reactieve proteïne (CRP)-spiegels.

Naast de longfunctie is ook de aerobe capaciteit een bepalende factor voor het welzijn en de overleving van patiënten met CF.⁴ Een longitudinale studie bij 202 kinderen en adolescenten met CF liet zien dat de aerobe capaciteit beïnvloed wordt door de longfunctie en de voedingstoestand. Bovendien was dit de eerste studie die een onafhankelijke associatie liet zien tussen hoog totaalserum-IgG, *P. aeruginosa*-kolonisatie en lage aerobe capaciteit.

Genetische voorspellers

Er is toenemend bewijs dat fenotypische variatie van CF kan worden toegeschreven aan genetische variatie in genen anders dan het *CFTR*-gen, de zogenoemde modifiergenen.⁵ Dit proefschrift beschrijft een grote single-centerstudie uitgevoerd bij een goed gedefinieerde populatie van meer dan 300 CF-patiënten.

Eén van de onderzochte genen was het *MBL2*-gen, dat codeert voor mannosebindend lectine (MBL). MBL is een serumeiwit dat deelneemt in de aangeboren immuunrespons. De 4 onderzochte polymorfismen resulteren in lage serumwaarden van MBL.⁶ De huidige studie en eerdere studies laten zien dat genotypen die resulteren in lage MBL-productie bij oudere leeftijdscohorten en bij volwassen CF-patiënten geassocieerd zijn met een slechtere longfunctie. Daarentegen bleek een laag MBL bij de huidige generatie kinderen een positief effect op de longfunctie te hebben.

Een andere groep potentiële modifiergenen bestond uit de 'toll-like'receptoren (TLR's). Deze hebben een prominente rol in de activatie van de aangeboren en adaptieve immuunrespons tegen infecties. Dit onderzoek liet een associatie zien tussen het TLR4-

D299G-polymorfisme en een betere longfunctie. In vivo resulteert dit polymorfisme in een afgezwakte afweerreactie op lipopolysaccharide, dat aanwezig is op gramnegatieve bacteriën zoals *P. aeruginosa*.⁷ Er wordt gehypothetiseerd dat de verlaagde respons op endotoxinen veroorzaakt door single nucleotide polymorfisme (SNP) resulteert in verminderde activatie van cytokines en minder parenchymale longschade. Dit leidt tot een betere longfunctie bij patiënten met dit polymorfisme. De onderzochte TLR2- en CD14-SNP's leken longfunctie en *P. aeruginosa*-kolonisatie bij patiënten met CF niet te beïnvloeden.

Ten slotte werden de effecten van genetische variatie in interleukine (IL)-genen beschreven. Defecten in de adaptieve afweer kunnen een rol spelen bij het mislukken van de verdediging tegen *P. aeruginosa* en bij de disregulatie van de latere ontstekingsreacties. Deze studie toonde aan dat het IL-6 -174 G->C polymorfisme geassocieerd is met een betere longfunctie, minder kolonisatie met *P. aeruginosa* en lagere totale serum IgG-spiegels. Er wordt gehypothetiseerd dat de hogere IL-6-productie bij patiënten met een -174 G-allel resulteert in een intensere inflammatoire respons.⁸ Deze kan het luchtwegoppervlak beschadigen en zo bacteriële infectie en kolonisatie, ondermeer door *P. aeruginosa*, bevorderen. Deze studie liet geen significante bijdrage van genetische variatie in de IL-8, IL-8-receptoren en IL-10-genen aan het CF-fenotype zien.

Conclusie

De huidige geboorteprevalentie van CF in Nederland is duidelijk lager dan die van 30 jaar geleden. De levensverwachting van CF is drastisch verbeterd. Naast bekende voorspellers als de voedingstoestand, *CFTR*-mutatie en *P. aeruginosa*-kolonisatie, lijkt het pulmonale ziektebeloop te worden beïnvloed door neuspoliepen, het hebben van een oudere broer of zus met CF, en polymorfismen in genen die coderen voor MBL, TLR-4 en IL-6. De bijdrage van deze voorspellers is echter relatief gering, zodat een prognose op individueel niveau moeilijk blijft te maken.

Referenties

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001.
3. Ten Kate LP. Cystic fibrosis in the Netherlands. *Int J Epidemiol* 1977;6:23-34.
4. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;327:1785-8.

5. Vanscoy LL, Blackman SM, Collaco JM, Bowers A, Lai T, Naughton K, et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1036-43.

6. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Hoiby N, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999;104:431-7.

7. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25:187-91.

8. Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2000;275:18138-144.

Ontvangen 16 augustus 2008, geaccepteerd 9 september 2008.

Correspondentieadres

**Dhr. dr. M.G. Slieker, kinderarts in opleiding/
epidemioloog**

St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

Afdeling Kindergeneeskunde

Postbus 2500

3430 EM Nieuwegein

Tel.: 030 609 22 32

E-mailadres: m.slieker@antoniushuis.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.