

Høyoppløsningscomputertomografi av lungene ved cystisk fibrose

Bakgrunn. Det finnes i dag ca. 250 pasienter med diagnosen cystisk fibrose i Norge. Progredierende lungeaffeksjon er den viktigste begrensende faktor for livskvalitet og livslengde. Høyoppløsnings-CT av lungene benyttes i økende grad for påvisning og gradering av lungepatologiske forandringer.

Materiale og metoder. Vi undersøkte 21 barn og unge pasienter (alder 6–34 år) med høyoppløsnings-CT, og graderte funnene etter en modifisert Bhalla-metode hvor skåre 0 er normalt og skåre 27 angir maksimal grad av blant annet bronkiektasier og slimpropp.

Resultater. Gjennomsnittlig Bhalla-skåre var 8,0 (spredning 0–22). 17 av 21 pasienter hadde bronkiektasier, 15 pasienter hadde fortykkede bronkialvegger og 14 pasienter hadde slimpropp. Bhalla-skåre samsvarte godt med lungefunksjon målt ved forsert ekspiratorisk volum i ett sekund ($r = -0,844$, $p < 0,01$).

Fortolkning. Høyoppløsnings-CT gir en god fremstilling av lungevev hos pasienter med cystisk fibrose. Graden av lungepatologiske forandringer som ble evaluert ved hjelp av en modifisert Bhalla-metode samsvarte godt med forsert ekspiratorisk volum i ett sekund.

Cystisk fibrose forekommer hos mellom en per 2 500 og en per 4 500 levende fødte barn, og er den hyppigste livsbegrensende autosomalt recessivt arvelige sykdommen hos kauasiere (1, 2). Sykdommen affiserer kroppens eksokrine kjertler hvor defekt kloridkanal i cellemembranen fører til økt viskositet av mucus. Dette resulterer i slimpropp i de affiserte organer, spesielt i respirasjons- og gastrointestinaltractus. Gjentatte bakterielle lungeinfeksjoner, spesielt med *Pseudomonas aeruginosa*, økende grad av bronkiektasier, fibrose og avtakende gassutskifting på alveolnivå resulterer i økt morbiditet og mortalitet, og er dødsårsak hos over 90 % av pasienter med cystisk fibrose (3–5). Med moderne behandlings- og oppfølgingsmetoder har den mediane levealderen økt fra 18 år i 1976 til over 30 år i dag (6).

Høyoppløsnings-CT benyttes i økende

Ludger Dorlöchter

ludger.dorloechter@haukeland.no

Ola D. Røksund

Gjermund Fluge

Barneklubben

Karen Rosendahl

Barneradiologisk seksjon

Radiologisk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

Dorlöchter L, Røksund OD, Fluge G, Rosendahl K.

Pulmonal high-resolution computed tomography in cystic fibrosis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1549–51

Background. Worsening lung disease is the most important factor concerning quality of life and survival rate in the approximately 250 patients with cystic fibrosis in Norway. Pulmonary high-resolution CT has been advocated as a precise diagnostic method, that offers the opportunity to detect slight disease progression.

Material and methods. We examined 21 patients (age 6–34) with high-resolution CT. The findings were scored using a modified Bhalla method, where score 0 is normal and score 27 reflects a maximal degree of e.g. bronchiectasis and mucous plugging.

Results. Mean high-resolution CT score was 8.0 (range 0–22). Bronchiectasis was found in 17 out of 21 patients, peribronchial wall thickening in 15 patients and mucous plugging in 14 patients. The Bhalla score showed a close correlation with forced expiratory volume in one second ($r = -0,844$, $p < 0,01$).

Interpretation. High-resolution CT characterises very well the lung pathology in patients with cystic fibrosis. The degree of pathology assessed with a modified Bhalla score correlates well with forced expiratory volume in one second.

Tabell 1 Generelle pasientdata for 21 barn og unge med cystisk fibrose. Tallene er gjennomsnitt \pm SD, og med spredning i parentes

Alder (år)	14 \pm 7 (6 – 34)
Klorid i svette (mmol/l)	101 \pm 22 (62 – 138)
Kroppsmasseindeks (kg/m ²)	17,3 \pm 3 (12,6 – 25,8)
Shwachman-Kulczycki-skåre	74,3 \pm 17
Variasjonsbredde 4–100	(28 – 93)

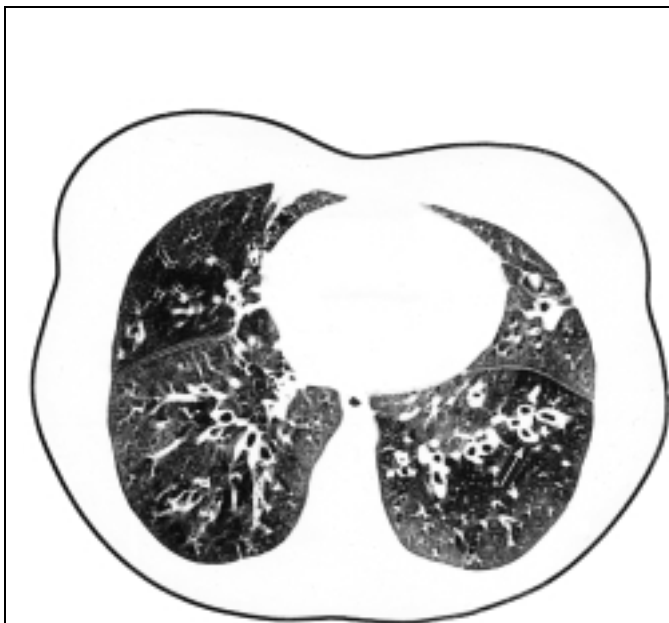
grad som et supplement til konvensjonell røntgen for å karakterisere lungeforandringer hos pasienter med cystisk fibrose (7–9). Metoden medfører en relativt lav stråledose og krever vanligvis ingen form for sedasjon.

Formålet med denne studien var å kartlegge lungeforandringene hos barn og unge med cystisk fibrose ved hjelp av høyoppløsnings-CT og sammenholde funnene med lungefunksjon målt ved forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV₁, % av forventet). Vi ønsket også å sammenlikne høyoppløsnings-CT og røntgen thorax mht. fremstilling av lungepatologiske forhold.

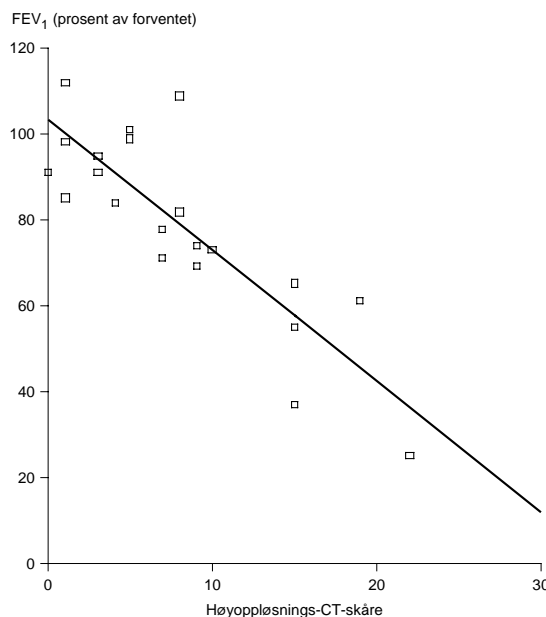
Materiale og metoder

Undersøkelsen inkluderte 21 pasienter (11 gutter) med cystisk fibrose eldre enn fem år tilhørende Helseregion Vest med median 12 år. For ytterligere åtte pasienter var høyoppløsnings-CT ikke tilgjengelig for evaluering. Innsamling av data ble utført fortløpende mellom februar 1999 og august 2000 (tab 1). Diagnosen cystisk fibrose var fremkommet på grunnlag av standard svettetest og typiske kliniske manifestasjoner og blitt bekreftet med påvist mutasjon hos 15 pasienter (71 %). Sju pasienter hadde kronisk lungeinfeksjon med *Pseudomonas aeruginosa*. Alle pasienter hadde fått konvensjonell terapi i minst seks måneder før undersøkelsen og var i stabil fase. Informert samtykke fra foreldre/pasienter var gitt, og studien ble godkjent av Etisk komité, daværende Helseregion 3.

Høyoppløsnings-CT av lungene ble utført med snittykkelse 1 mm og snittintervall 10 mm under maksimal inspirasjon, etterfulgt av 1 mm tynne snitt og snittintervall 20 mm i ekspirasjon (Hi Speed CT, General Electrics). Hos de minste barna ble undersøkelsen utført under rolig respirasjon. Bildene ble tolket av barneradiolog uten viten om pasientens kliniske status, og funnene klassifisert i henhold til Bhallas metode (10) (tab 2). Antall affiserte lungesegmenter ble vurdert ved hjelp av et anatomisk atlas med tverrsnittsbilder. Vi vurderte også forekomst og grad av mosaikkperfusjon i inspirasjonsfasen som tidligere beskrevet av Helbich og medarbeidere (8) (tab 2). Totalskåre er 0–27, hvor skåre 0 er normale funn. Alle pasientene fikk også utført konvensjonell røntgen thorax (ett frontbilde, 125 kV) samme dag som høyoppløsnings-CT. Røntgenbildene ble vurdert i henhold til Shwachman-Kulczycki-metoden av samme barneradiolog



Figur 1 Høyopløsnings-CT-bilde av en 11 år gammel pasient viser peribronkial veggfortykkelse (pil), bronkiektasier, slimplugging og mosaikkperfusjon



Figur 2 Høyopløsnings-CT-skåre og FEV₁ (prosent av forventet) for 21 pasienter med cystisk fibrose. Korrelasjonskoeffisient = -0,844, $p < 0,01$

uten kjennskap til klinisk status eller funnene ved høyopløsnings-CT.

Pasientenes kliniske status ble evaluert ved hjelp av Shwachman-Kulczycki-metoden (11). Grad av affeksjon vurderes her i forhold til generell aktivitet, fysisk status, ernæringsstatus og røntgen thorax, slik at den totale skåre varierer i området 4–100 poeng.

Standardspirometri ble utført ved hjelp av Sensor Medics Vmax-utstyr (California, USA).

Relasjonen mellom høyopløsnings-CT-skåre og FEV₁ (% av forventet) ble beregnet med hjelp av Pearsons korrelasjonskoeffisient. P-verdien er tosidig.

Resultater

Gjennomsnittlig høyopløsnings-CT-skåre var 8,0 (\pm 6,2) med spredning 0–22 (median 7).

Hos 17 av 21 pasienter (81%) ble det påvist bronkiektasier (ti av mild grad, fem av moderat grad og to av alvorlig grad). 15 pasienter (71%) hadde lett fortykkede bronkialvegger. 14 pasienter hadde slimplugging (66%), åtte av disse i 1–5 bronkopulmonale segmenter, en i 6–9 segmenter og fem i flere enn ni segmenter (fig 1). Lungefortetninger ble påvist hos 12 pasienter, sakkulasjoner hos seks pasienter, mosaikkperfusjon hos seks pasienter og bullae hos to pasienter. Ingen av våre pasienter hadde abscesser eller emfysem. 20 av 21 pasienter (95%) hadde patologiske funn ved høyopløsnings-CT, kun en pasient hadde høyopløsnings-CT-skåre 0.

Korrelasjon mellom høyopløsnings-CT-skåre og FEV₁ (% av forventet) var -0,844

($p < 0,01$) og er vist i figur 2. Pasienter med høy høyopløsnings-CT-skåre hadde lave FEV₁-verdier.

Røntgen thorax viste patologiske funn hos 17 av 21 pasienter (81%). En pasient var lungefrisk og hadde normale funn ved både røntgen thorax og høyopløsnings-CT. Hos tre pasienter med normal røntgen thorax viste høyopløsnings-CT patologiske forhold, med skåre på hhv. en (fortykkede bronkialvegger), en (fortykkede bronkialvegger) og tre (bronkiektasier).

Diskusjon

Mer enn 90% av pasienter med cystisk fibrose dør som følge av sin lungeaffeksjon slik at tidlig diagnose og adekvat behandling av lungepatologiske forhold er av vesentlig

Tabell 2 Gradering av lungepatologiske forhold ved høyopløsnings-CT (8)

Kategori	0	1	2	3
Grad av bronkiektasier ¹	Ikke til stede	Mild	Moderat	Alvorlig
Grad av bronkial veggfortykkelse ²	Ikke til stede	Mild	Moderat	Alvorlig
Utbredelse av bronkiektasier ³	Ikke til stede	1–5	6–9	> 9
Utbredelse av slimplugging ³	Ikke til stede	1–5	6–9	> 9
Utbredelse av sakkulasjoner og abscesser ³	Ikke til stede	1–5	6–9	> 9
Generasjoner av bronkial forgrening (bronkiektasier eller plugging)	Ikke til stede	Opp til 4. generasjon	Opp til 5. generasjon	Distalt for 5. generasjon
Grad av bullae	Ikke til stede	Unilateral (opptil 4)	Bilateral (opptil 4)	Flere enn 4
Grad av emfysem ³	Ikke til stede	1–5	> 5	–
Grad av mosaikkperfusjon ³	Ikke til stede	1–5	> 5	–
Grad av atelektase eller fortetninger	Ikke til stede	Subsegmental	Segmental eller lobær	–

¹ Diameter av bronchus litt større enn (mild), 2–3 ganger av (moderat) eller mer enn 3 ganger av (alvorlig) diameter av ledsagende kar

² Veggtykkelse mindre eller lik (mild), inntil 2 ganger større enn (moderat) eller 2 ganger større enn (alvorlig) diameter av ledsagende kar

³ Antall bronkopulmonale segmenter

betydning for prognosen. I flere undersøkelser har man vist at høyoppløsnings-CT er en god metode for påvisning og gradering av lungepatologiske funn ved cystisk fibrose (7, 8, 12). Metoden benyttes også til kartlegging av blant annet idiopatisk interstitiell pneumoni og allergisk alveolitt (13).

Høyoppløsnings-CT viste bronkiektasier hos 17 av våre 21 pasienter, mens slimpropp og/eller bronkialveggsfortykkelse ble funnet hos hhv. 15 og 14 pasienter. Dette samsvarer godt med funn fra tilsvarende studier (7, 8). Graden av bronkialveggsfortykkelse, slik man ser det ved kronisk infeksjon, var lavere hos våre pasienter enn det som er rapportert av andre. Dette kan trolig forklares ved at kun 33 % av våre pasienter hadde kronisk infeksjon med *P aeruginosa*, mot opptil 60 % i andre materialer (5).

Gjennomsnittlig total høyoppløsnings-CT-skåre hos våre pasienter var 8,0, noe som betyr lette til moderate lungeforandringer. Det var godt samsvar mellom grad av lungeforandringer påvist ved høyoppløsnings-CT og grad av luftveisobstruksjon målt ved forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV₁). FEV₁ har i flere år vært benyttet som en indikator for overlevelse, idet om lag 50 % av pasientene som ved en anledning har fått målt FEV₁ under 30 % dør i løpet av to år (3).

Nyere studier har imidlertid vist at FEV₁ isolert er et upålitelig mål for overlevelsesraten (14). Måling av FEV₁ forutsetter at pasienten kan samarbeide, og er således vanskelig å gjennomføre hos de minste barna. Demirkazik og medarbeidere foreslår at det hos disse barna utføres høyoppløsnings-CT (12).

Røntgen thorax, dyrking av ekspektorat og spirometri er de tradisjonelle metoder for overvåking av sykdommens utvikling.

17 av de 20 pasientene med patologisk høyoppløsnings-CT hadde også lungeforandringer ved vanlig røntgen thorax, mens tre var vurdert som normale. Forandringene var imidlertid beskrevet som uspesifikke lungefortetninger med mulige bronkiektasier hos de fleste pasientene. Med høyoppløsnings-CT er det blitt mulig å karakterisere lungeforandringene mer nøyaktig (12).

Forutsatt at våre pasienter er representative for norske pasienter med cystisk fibrose, kan vi regne med at ca. 35 pasienter i Norge med normale funn ved røntgen thorax allereide har påvisbar lungesykdom ved høyoppløsnings-CT.

Tidlig påvisning av lungepatologiske forhold er viktig og kan ha betydning for justeringer av behandlingsopplegget hos den enkelte pasient.

Høyoppløsnings-CT benyttes også som en objektiv metode for oppfølging av intensivt behandling ved akutte eksaserbasjoner (9). Robinson og medarbeidere (15) har nylig beskrevet spirometriuløst høyoppløsnings-CT hos barn med cystisk fibrose. Hensikten med dette er å standardisere metoden,

slik at snittene tas ved samme grad av inspirasjon, og derfor blir bedre sammenliknbare. Preoperativ anatomisk kartlegging før lunge-transplantasjon kan også utføres med høyoppløsnings-CT (16).

Litteratur

1. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. I: Hodson ME, Geddes DM, red. Cystic fibrosis. London: Arnold, 2000: 13–25.
2. Lucotte G, Hazout S, de Braekeleer M. Complete map of cystic fibrosis mutation delta F508 frequencies in Western Europe and correlation between mutation frequencies and incidence of disease. *Hum Biol* 1995; 67: 797–803.
3. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levinson H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187–91.
4. Marshall SG, Rosenfeld M, Ramsey BW. Respiratory system. I: Hodson ME, Geddes DM, red. Cystic fibrosis. London: Arnold, 2000: 204–17.
5. Høiby N, Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. I: Hodson ME, Geddes DM, red. Cystic fibrosis. London: Arnold, 2000: 83–107.
6. Fluge G. Cystisk fibrose i Helseregion Vest. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 568–71.
7. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G et al. Cystic fibrosis: When should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics* 1998; 101: 908–13.
8. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski C et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999; 213: 537–44.
9. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 731–5.
10. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI et al. Cystic fibrosis: scoring system with a thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783–8.
11. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6–10.
12. Demirkazik FB, Ariyürek OM, Öycelik U, Göcmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol* 2001; 37: 54–9.
13. Koh DM, Hansell DM. Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children. *Clin Radiol* 2000; 55: 659–67.
14. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 317–9.
15. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 553–9.
16. Mason AC, Nakielna BEM. Newly diagnosed cystic fibrosis in adults: pattern and distribution of bronchiectasis in 12 cases. *Clin Radiol* 1999; 54: 507–12.

○