

MARIANA SPRINCEAN<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>

## PARTICULARITĂȚILE INFECȚIILOR RESPIRATORII LA COPIII CU UNELE BOLI NEUROGENETICE

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului

### SUMMARY

---

#### FEATURES OF INFLUENZA-LIKE ILLNESS IN CHILDREN WITH SOME NEUROGENETIC DISEASES

Influenza-like illness (ILI), being at the top of the structure of population morbidity, remains one of the most significant medical and socio-economic problems. A wide range of viruses play an important role in the impairment of lung function in children with neurogenetic diseases. The present article describes the features and types of ILI that can complicate neurogenetic disease progression, such as Duchenne-Becker muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy and mitochondrial diseases. The most common infectious viral agents in patients with neurogenetic diseases are human orthopneumovirus respiratory syncytial virus (HRSV), influenza A and B virus, parainfluenza virus, cytomegalovirus (CMV), human rhinovirus and adenovirus. ILI and bacterial pathogens are the major causes of pulmonary exacerbations in neurogenetic diseases. Conclusion: Further knowledge of the interaction between viral infections with bacteria in lung disease in children with neurogenetic diseases could result in new therapeutic strategies.

Key words: acute viral respiratory infections, neurogenetic diseases, particularities, complications.

### РЕЗЮМЕ

---

#### ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С НЕКОТОРЫМИ НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), находящиеся во главе структуры заболеваемости населения, остаются одной из наиболее серьезных медицинских и социально-экономических проблем. Широкий спектр вирусов играет важную роль в нарушении функции лёгких у детей с нейрогенетическими заболеваниями. В статье описываются особенности и тип ОРВИ, которые могут осложнять прогрессирование нейрогенетических болезней, таких, как прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, прогрессирующая мышечная дистрофия, поясничная форма и митохондриальные заболевания. Наиболее распространёнными инфекционными вирусными агентами у пациентов с нейрогенными заболеваниями являются респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа А и В, вирус парагриппа, цитомегаловирус (CMV), риновирус человека и аденовирус. ОРВИ и бактериальные инфекции являются основными причинами обострения заболевания лёгких при нейрогенетических заболеваниях. Заключение: Дальнейшие знания о взаимодействии вирусных инфекций с бактериями при заболеваниях лёгких у детей с нейрогенетическими заболеваниями могут привести к появлению новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: острые вирусные респираторные инфекции, нейрогенетические заболевания, особенности, осложнения.

Infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt cele mai frecvente boli din lume. Ele conduc în structura morbidității populației, reprezintă aproximativ 90% din toate bolile infecțioase și rămân a fi una dintre cele mai serioase probleme medicale și socioeconomice. IRVA pot afecta întreaga populație pediatrică, inclusiv copiii cu boli neurogenetice. Dintre cele mai frecvente boli neurogenetice a căror evoluție se poate complica ca urmare a IRVA menționăm: distrofia musculară progresivă

Duchenne-Becker, distrofiă musculară progresivă: forma centurilor și bolile mitocondriale.

Miodistrofia Duchenne-Becker (MDB) este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, cauzată de mutația genei răspunzătoare de sinteza proteinei *distrofina* [1]. Distrofina este prezentă în cantități mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei conduc la degenerarea componentelor citoplasmatici, ceea ce duce la

moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne-Becker se împarte în două forme clinice: Miodistrofia Duchenne și Miodistrofia Becker.

*Miodistrofia Duchenne*, sau distrofia musculară Duchenne (DMD), este cea mai frecventă și gravă formă de distrofie musculară. Incidența este de 1:3 500 nou-născuți de sex masculin [1]. Femeile sunt purtătoare, dar pot prezenta în rare cazuri simptome minime.

În 1986, Kunkel a identificat gena DMD ca fiind localizată la nivelul benzii Xp21 și a confirmat astfel modul X-lincat recesiv al bolii. Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) și Becker (DMB) codifică o proteină – distrofina. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe brațul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate, are  $2 \cdot 10^6$  nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16 000 de baze nucleotide. În legătură cu particularitatea dată, în această genă au loc des mutații. Proteina distrofina este constituită din: a) partea I – asemenea *a*-acetinei (240a-a). Este o proteină citoscheletică legată cu alte proteine membranare și este importantă pentru menținerea stabilității distrofinei; deleția ei duce la o formă gravă de DMB; b) partea a II-a – este ca un pilon; verigă de legătură între partea I și a III-a. Deleția părții centrale se manifestă asimptomatic, prin porțiuni pericentrice – forma clasică a DMB; c) partea a III-a – e bogată în cisteină; deleția ei cauzează DMD d) partea a IV-a – C terminală are o structură unică. Porțiunea proximală e importantă pentru funcționarea distrofinei, deleția ei duce la DMD, la modificarea porțiunii caudale apare forma neprogresivă DMB [2].

Distrofina este legată de un ansamblu de glicoproteine: Dag-ul (distrofina asociată glicoproteinelor) constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura de această legătură și provoacă fragilitatea membranei celulare. Astfel se explică eliberarea enzimelor musculare (CFK), al căror procent măsurat în plasmă este crescut [1].

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu este produsă. În distrofia musculară Becker distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu asigură decât parțial funcția sa.

*Manifestări clinice.* Primele semne clinice apar până la 2 ani – copiii încep mai târziu să meargă, nu pot fugi și sări. Iar semnele clinice mai evidențiate apar la 2-3 ani, sub formă de dereglări ale mersului („mers de rață”) și pseudohipertrofie a mușchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofie a mușchilor are un caracter ascendent: mușchii coapsei → mușchii centurii pelviene → mușchii centurii scapulare → mușchii brațului. Pseudohipertrofia poate afecta și mușchii feței, mușchii deltoizi, abdominali și mușchii limbii.

Se poate asocia hiperlordoza și „scapulae alatae”. Procesul atrofie poate afecta miocardul (miocardio-patii), cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute, fapt ce explică letalitatea înaltă. Apar dereglări motorii gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intellectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare al mușchilor și înapoierea mentală. În ultimul stadiu al atrofiei musculare se afectează mușchii mimici, ai laringelui, respiratori [2].



Fig. 1 Distrofia musculară progresivă Dushenne/Becker

Prognosticul de viață este rezervat. Bolnavii, de obicei, mor la 20 – 30 de ani.

*Miodistrofia Becker* este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența – 1:20 000 de nou-născuți băieți [3]. Miopia Becker poate fi descoperită prin semnele caracteristice: crampe musculare după efort sau o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar nu mai devreme de 10-15 ani și decurg cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatiile. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită într-o măsură mai mică decât în DMD [3].

Forma ușoară a DMB se datorește faptului că dereglarea sintezei distrofinei are loc într-o măsură mai mică, se atestă sinteza unei cantități micșorate de distrofina sau sinteza unei distrofine anormale. Diagnostic: a) biochimic se depistează nivelul ridicat al creatininfosfokinazei (10-100 de ori) în serul sangvin; b) diagnosticul prenatal: RPL – reacția de polimerizare în lanț, metoda indirectă; c) diagnosticul postnatal: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (mai puțin informativă); creatininfosfokinaza în serul sangvin (CFK); electromiografia (EMG); biopsia musculară cu studiul distrofinei.

Distrofia musculară progresivă, forma centurilor este o formă de afectare a fibrei musculare care implică musculatura centurilor (la nivelul umerilor sau pelvicei). Distrofia musculară, forma centurilor este o denumire folosită pentru un grup de afecțiuni – sunt descrise cel puțin 18 entități diferite; cu o incidență de 5-70/1000000, însă frecvențele pot varia în diferite grupuri populationale [4].



Fig. 2 Distrofia musculară progresivă, forma centurilor

Clinic – severitatea, vârsta de debut și manifestările clinice pot varia în funcție de subtipurile caracteristice. În fazele timpurii, pacienții afectați pot avea un mers greoi, dificultăți în a alerga. Slăbiciunea musculară poate determina modificări ale posturii și ale coloanei vertebrale cu apariția lordozei sau scoliozei [4]. Asocierea cu IRVA poate agrava evoluția bolii, ce se poate complica cu dificultăți de respirație prin implicarea musculaturii toracice.

Infecțiile pulmonare reprezintă cauzele majore ale morbidității și mortalității. *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* sunt cei mai frecvenți agenți infecțioși din plămâni pacienților cu distrofie musculară progresivă (DMP) în stadiile finale ale bolii [5]. La vârsta de 18 ani, 80% dintre pacienți sunt infectați de *Pseudomonas aeruginosa*. Mai ales *P. aeruginosa* crește adesea în flora bacteriană mixtă cu bacterii anaerobe, cum ar fi *Prevotella* spp., *Veillonella* spp. și *Propionibacterium* spp., care pot agrava reacția inflamatorie [5]. Alte specii bacteriene descrise în asociere cu deteriorarea severă a simptomelor respiratorii la pacienții cu DMP sunt *Pandoraea apista* și *Inquilinus limosus* rezistente la medicamente multiple. Cu toate acestea, și alte bacterii mai puțin frecvente, micobacteriile netuberculoase, ciupercile și nu în ultimul rând virusurile amenință în mod regulat sănătatea pacienților cu DMP [2].

IRVA joacă un rol important în deteriorarea funcției pulmonare a pacienților cu DMP și produc morbiditate respiratorie severă la copiii cu DMP [6]. Efectele infecțiilor virale asupra stării pulmonare a pacienților cu DMP sunt: a) deteriorarea funcției pulmonare; b) simptome respiratorii majore; c) frecvența crescută și durata spitalizării; d) utilizarea sporită a antibioticelor; e) frecvența crescută de exacerbări la monitorizare; j) obstrucția care rezultă din patologia căilor respiratorii; i) facilitarea infecțiilor bacteriene. Boala respiratorie apare semnificativ mai frecvent la pacienții cu DMP, decât la subiecții sănătoși din punct de vedere genetic, deși frecvența infecțiilor virale dovedite este identică [1]. Copiii de vârstă școlară cu DMP nu sunt semnificativ mai sensibili la

infecțiile virale decât copiii fără afecțiuni genetice. Cu toate acestea, majoritatea spitalizărilor legate de exacerbările pulmonare ale pacienților cu DMP sunt precedate de infecții virale. Virusurile respiratorii sunt cauze importante ale spitalizării la sugari care suferă de DMP și sunt asociate cu agravarea manifestărilor clinice. În special rinovirusul, virusul gripal A și virusul gripal B pot fi deseori detectați în cursul exacerbărilor respiratorii.

Infecțiile respiratorii virale prezintă efecte pronunțate și de lungă durată la pacienții cu DMP, determinând scăderi semnificative ale capacității vitale FVC (volumul expirator forțat în 1 secundă) și creșteri semnificative ale frecvenței și duratei spitalizărilor [7]. Mai ales frecvența infecțiilor respiratorii virale este strâns asociată cu deteriorarea pulmonară la pacienții cu DMP [2]. Se pot găsi corelații semnificative pentru incidența anuală a infecțiilor virale și progresia bolii la pacienții cu FVC în ceea ce privește procentul greutateii ideale pentru înălțime și debitul forțat la expirație mediană. Infecțiile respiratorii virale sunt asociate cu o creștere a morbidității pe termen scurt și lung. Cu toate acestea, pacienții cu cea mai mare frecvență de infecții virale sunt copiii. Obstrucția care rezultă din boala reactivă a căilor respiratorii induse sau agravate este un factor care contribuie la înrăutățirea funcției pulmonare la pacienții care suferă de exacerbări virale ale DMP. Agenții farmaceutici antiobstructivi ar putea fi de ajutor în astfel de circumstanțe. Prezența infecției virale în asociere cu o exacerbare pulmonară nu afectează negativ funcția pulmonară sau markerii inflamatori pe termen scurt la această populație.

Agenții infecțioși virali tipici la pacienții cu DMP sunt virusul sincițial respirator (RSV), virusul gripal A și B, virusul parainfluenza, citomegalovirusul (CMV), rinovirusul uman și adenovirusul [8]. Efectele dăunătoare asupra pacienților cu DMP au fost raportate pentru majoritatea virusurilor studiate, dar efectele RSV și ale virusului gripal par să aibă cel mai sever impact. Există dovezi circumstanțiale că infecțiile cu virus respirator pot facilita infecțiile bacteriene, în special *P. aeruginosa* [7]. Cu toate acestea, există doar o asociere slabă între sero-

conversia virală și izolarea *P. aeruginosa* din spută. Infecțiile virale nu agravează neapărat infecția bacteriană sau duc la o schimbare a florei colonizante la copiii cu DMP [2]. În absența bacteriilor, infecțiile virale la pacienții cu DMP prezintă un debut acut de detresă respiratorie și o evoluție clinică necomplicată. În timp ce infecțiile virale sunt adesea autolimitate, admiterea la spital este asociată cu achiziția precoce a *P. aeruginosa* și simptome respiratorii persistente. Noua colonizare bacteriană și creșterea nivelului anticorpilor pseudomonali sunt tipice pentru episoadele infecțiilor respiratorii virale. Se știe puțin despre interacțiunile dintre virusuri și bacterii în boala pulmonară la pacienții cu DMP. Exacerbările respiratorii virale la DMP pot să apară independent de infecțiile bacteriene [3]. Unele surse sugerează interacțiunea dintre virusuri și bacterii în DMP. Interacțiunea sinergică cu bacteriile este contracarată de practica terapiei agresive antimicrobiene.

În cazul în care sunt prezente simptomele respiratorii superioare, acestea reprezintă predictorii puternici pentru prezența agenților virali. Cu toate acestea, simptomele clinice nu indică tipul de infecție virală care a provocat boala simptomatică. Astfel, supravegherea de rutină a infecțiilor virale pare recomandabilă la pacienții cu DMP.

Infecțiile virale ale tractului respirator superior, cum ar fi răcelile obișnuite, prezintă efecte severe asupra morbidității respiratorii a căilor inferioare, sunt asociate cu anomalii ale funcției pulmonare, precum și cu progresia bolii și predispon la infecții secundare bacteriene și colonizare în DMP [8]. Rinovirusurile și enterovirusurile joacă un rol important în aceste boli reversibile ale căilor respiratorii și sunt detectabile cu ajutorul amplificării bazate pe secvența de acid nucleic. Disfuncția pulmonară este similară ca după infecțiile cu Picornavirus și non-Picornavirus [9].

Rinovirusul uman (HRV) este virusul cel mai frecvent detectat la copiii cu DMP, dar pare să aibă un impact relativ redus asupra evoluției DMP. Virusul nu duce la o agravare suplimentară a stării clinice a pacienților cu DMP. Acesta poate fi detectat în aspirațiile nazofaringiene în timpul exacerbărilor respiratorii. Detectarea HRV la o încărcătură virală mare este asociată cu infecții severe ale tractului respirator superior și inferior [5].

Virusul sincițial respirator (RSV) este o cauză importantă a morbidității precoce a tractului respirator la sugarii cu DMP și cauzează adesea spitalizare pentru exacerbările pulmonare acute la acești pacienți [9]. Toți copiii care suferă de DMP infectați cu RSV în timpul sezonului rece (octombrie-martie) necesită spitalizare. Spitalizarea este prelungită și se caracterizează printr-o morbiditate semnificativă. Profilaxia cu palivizumab scade rata de spitalizare pentru infecția cu RSV la persoanele cu boli neurogenetice cu risc de infecție severă. Există studii care sugerează că copiii cu DMP pot beneficia de profilaxia RSV și cu palivizumab, în timp ce alți autori nu au raportat diferențe semnificative din punct de vedere clinic

în ceea ce privește rezultatele între grupurile cu palivizumab și placebo [2]. Se pare că severitatea afecțiunilor medicale preexistente îi face pe pacienți în general mai sensibili la infecții respiratorii și profilaxia RSV, deoarece palivizumab poate modula gradul de boală. Ribavirina antivirală este aprobată pentru tratamentul bolii RSV severe, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor cu RSV în cazul primitorilor de celule stem sau în transplantul de măduvă osoasă în asociere cu imunoglobulinele parenterale. Totuși, numai un beneficiu clinic neînsemnat a fost demonstrat și, prin urmare, nu este indicat în mod obișnuit pentru tratamentul bolii RSV [9].

*Aspecte ale răspunsului inflamator și imun la infecțiile virale la pacienții cu DMP.* IRVA provoacă și susține inflamarea căilor respiratorii la pacienții cu DMP [1]. Infecția virală este cauza principală a morbidității respiratorii la copiii care suferă de DMP. Creșterea replicării virusului, apărarea specifică antibacteriană și aderența crescută a bacteriilor la mucoasă joacă un anumit rol în patogenizarea infecțiilor respiratorii virale la copiii cu boli neurogenetice.

Factorii predispozanți la gazdă permit creșterea replicării virusului și producția de citokine (interleukină-6 și -8) care susțin severitatea bolii virale la copiii cu DMP. Creșterea încărcăturii virale apare ca o consecință a inducției sintezei de oxid de azot 2 (NOS2) și 2,, 5' oligoadenilat sintetază (OAS) -1 ca răspuns la virus. Supraexpresia NO donator sau NOS2 asigură protecție împotriva infecției cu virus în DMP, sugerând că NO susține apărarea gazdei antivirale în căile respiratorii umane [3].

Activarea completă a complexului antigen-anticorp poate să apară la pacienții cu DMP cu infecții virale ale tractului respirator inferior (LRTI). Prezența agenților patogeni în căile respiratorii inferioare se corelează cu nivelurile de inflamație, conformitatea sistemului respirator și gradul de captare al aerului [9]. Inflamarea căilor respiratorii urmează după infecția respiratorie și se îmbunătățește atunci când agenții patogeni sunt eradicați din căile respiratorii, în special la copiii mici. Factorii imunologici și inflamatori care contribuie la infecțiile virale la pacienții cu DMP sunt: a) creșterea replicării virusului; b) îmbunătățirea apărării antibacteriene specifice; c) aderența sporită a bacteriilor d) lipsa sintezei de oxid nitric 2 și a 2,, 5' oligoadenilat sintetazei 1; e) creșterea inducției genotipului citokinelor inflamatorii (IL-6 și -8) după infecția virală f) creșterea indicilor inflamatori în lavajul bronhoalveolar (BAL).

Abordarea terapeutică tradițională este axată pe tratamentul exacerbărilor pulmonare acute ale pacienților cu DMP cu medicamente antimicrobiene intravenoase [10]. Cu toate acestea, strategiile profilactice de prevenire a infecției inițiale sau de reținere a infecției cronice cu *P. aeruginosa* sau, altfel, terapia de întreținere cronică pentru a încetini deteriorarea funcției pulmonare pot, de asemenea, să îmbunătățească starea clinică. Recunoașterea rolului inflamației, chiar și la începutul vieții și în

absența simptomelor clinice, a încurajat tratamentul cu agenți antiinflamatori. Abordările mai eficiente pentru a evita infecțiile virale respiratorii ar trebui să devină mai importante în strategiile terapeutice viitoare. În prezent, vaccinarea împotriva gripei și chimioprofilaxia cu inhibitori de neuraminidază, precum și profilaxia cu RSV cu palivizumab sunt singurele proceduri practicabile în managementul infecțiilor cu virus respirator la pacienții cu DMP, în afară de diagnosticul simplu – mai ales pe baza PCR. Actualmente, puține date ilustrează relația dintre virusurile respiratorii și DMP. Având cunoștințe suplimentare despre această relație, practica clinică

viitoare ar putea fi schimbată pentru a ameliora supraviețuirea acestor pacienți.

IRVA complică evoluția mai multor boli mitocondriale [11]. Deoarece boala căilor respiratorii agravează morbiditatea multor tulburări mitocondriale moștenite, ceea ce duce la creșterea spitalizărilor, mortalității și costurilor generale de asistență medicală, manifestările respiratorii ale bolilor mitocondriale trebuie recunoscute și tratate cu atenție. Toți pacienții cu boli metabolice și IRVA trebuie supuși unei analize detaliate a diagnosticului. În tabelul ce urmează sunt prezentate cele mai frecvente boli mitocondriale (tab. 1).

Tabelul 1. Bolile mitocondriale

BOALA	TRĂSĂTURI CLINICE	TRĂSĂTURI ADIȚIONALE
<b>Oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO)</b>	Oftalmoplegie externă, ptoză bilaterală. Biopsie de mușchi scheletic – fibre musculare roșii în lambouri, cauzate de proliferarea anormală a MT-lor – defecte biochimice severe ale fosforilării oxidative	Miopatie proximală moderată
<b>Sindromul Kearns – Sayre (KSS)</b>	Debut prin oftalmoplegie externă progresivă înaintea vârstei de 20 de ani Hipostatură, întârzierea dezvoltării pubertare, surditate. Retinită pigmentară atipică Ataxie cerebeloasă, blocuri cardiace	Surditate bilaterală Miopatie Disfagie D.Z. Hipoparatiroidism Demență
<b>Sindromul MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke-like episodes)</b>	Accidente vasculare cerebrale la copii Hipostatură, surditate, convulsii și/sau demență. Consecutiv ictusurilor cerebrale – hemiplegii, hemianopsii, amauroză centrală Fibre musculare roșii în lambouri și/sau acidoză lactică	D.Z. Cardiomiopatie (inițial hipertrofică, ulterior dilatativă), surditate bilaterală, retinopatie pigmentară, ataxie cerebeloasă
<b>Sindromul MERF (Epilepsia mioclonică cu fibre musculare roșii în lambouri)</b>	Mioclonie intensă, ataxie cerebeloasă progresivă, crize de convulsii generalizate, slăbiciune musculară, miopatie, acidoză lactică, ictusuri cerebrale recurente	Demență, surditate bilaterală, atrofie optică, neuropatie periferică, spasticitate, lipoame multiple
<b>Neuropatia optică ereditară Leber (LHON)</b>	Vârsta medie de debut 23 ani. Raportul ♂/♀ este de 4/1 Pierdere bilaterală a vederii, nevrită retrobulbară nedureroasă acută sau subacută.	Distonie Sindroame de preexcitare cardiacă
<b>Neuropatie, ataxie și retinită pigmentară (NARP)</b>	Întârziere a creșterii postnatale, detresă respiratorie cu crize de apnee Neuropatie periferică cu debut în adolescență sau la adult, ataxie, retinopatie pigmentară, surditate, convulsii	Calcificări ale ganglionilor bazali, electroretinogramă anormală, neuropatie neurosenzorială
<b>Sindromul Leigh</b>	Encefalopatie subacută Semne ale afectării cerebelului și ale trunchiului cerebral	Calcificări în ganglionii bazali. Istoric matern de afecțiuni neurologice sau de Sdr. Leigh
<b>Miopatia infantilă și acidoza lactică (forme letale și neletale)</b>	Hipotonie în primul an de viață Dificultăți în alimentație și respirație	Forma fatală poate fi asociată cu cardiomiopatie și/sau cu sdr. Toni-Fanconi–Debre
<b>Sindromul Pearson</b>	Anemie sideroblastică. Pancitopenie Insuficiență pancreatică exocrină	Defecte tubulare renale

**Concluzii:** Infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt cauzate de o varietate de agenți patogeni, printre care virusurile gripal A și B, parainfluenza, adenovirusurile, rinovirusurile, reovirusurile etc. – peste 300 de subtipuri în total. IRVA sunt implicate în exacerbările pulmonare ale bolilor neurogenetice, provocând tulburări pulmonare pe termen lung. Principalul mecanism dovedit care provoacă leziuni pulmonare în IRVA induse de virusuri

este determinat prin intermediul interacțiunii sinergice cu bacteriile. Fără îndoială, agenții patogeni bacterieni sunt în continuare principalele cauze de exacerbări pulmonare în bolile neurogenetice. Cunoașterea suplimentară a interacțiunii infecțiilor virale cu bacteriile în boala pulmonară a copiilor cu boli neurogenetice ar putea avea ca rezultat strategii terapeutice noi.

## Bibliografie

1. Chung J., Smith A.L., Hughes S.C. et. all. 20-year Follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015, doi:10.1002/mus.24880.
2. Ljubicic V., Burt M. Jasmin B.J. The therapeutic potential of skeletal muscle plasticity in Duchenne muscular dystrophy: Phenotypic modifiers as pharmacologic targets. *FASEB J.* 2014, p. 548–568.
3. Ferlini A., Neri M. *Molecular Genetics of Dystrophinopathies*; eLS. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2014.
4. Poppe M, Bourke J, Eagle M, et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol.* 2004;56(5):738–741.
5. Durmus H, Laval SH, Deymeer F, et al. Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients. *Neurology.* 2011;76(3):227–235.
6. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):501–512.
7. Selcen D, Muntoni F, Burton BK, et al. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2009;65(1):83–89.
8. Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2447–2460.
9. Birchall D, von der Hagen M, Bates D, Bushby KM, Chinnery PF. Subclinical semitendinosus and obturator externus involvement defines an autosomal dominant myopathy with early respiratory failure. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(9–10):595–600.
10. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* 2006;130(6):1879–1886.
11. Aslan GK, Gurses HN, Issever H, Kiyan E. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2014;28(6):573–581.