

BRONȘIECTAZIILE LA COPII CU FIBROZA CHISTICĂ

Valentina Molodiuc, Svetlana Sciuca, Oxana Turcu

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Bronchiectasis In Children With Cystic Fibrosis

Cystic fibrosis is the most common genetic disease with autosomal recessive way of transmission. It is characterised by exocrine glands dysfunction. Severe progressive pulmonary problems are noted in most patients with cystic fibrosis. In this work there were evaluated clinico-imagistic peculiarities of the bronchiectasis in 40 children with cystic fibrosis. The mean age of patients was 7.07 ± 0.81 years and the mean age of diagnosis was 1.11 ± 0.24 years. The frequency of bronchiectasis presented a significant ($r^2=0.97$, $p<0.01$) increase with the age of patients with cystic fibrosis.

Rezumat

Fibroza chistică este cea mai frecventă maladie genetică cu transmitere autozomal recesivă, care se caracterizează prin disfuncție generalizată a glandelor exocrine. Majoritatea pacienților cu fibroza chistica dezvoltă patologie pulmonară progresivă. A fost realizat un studiu clinico-imagistic a bronșiectaziilor la 40 copii cu fibroză chistică. Pacienții au prezentat o vârstă medie de $7,07 \pm 0,81$ ani, iar vârsta medie de diagnostic al fibrozei chistice a constituit $1,11 \pm 0,24$ ani. Frecvența dezvoltării bronșiectaziilor a prezentat un indice de corelație foarte înalt ($r^2=0,97$, $p<0,01$) cu vârsta pacienților.

Fibroza chistică maladia recunoscută ca cea mai frecventă eroare congenitală, maladie genetică cu transmitere autozomal recesivă a rasei caucaziene, cu evoluție cronică progresivă, cu potențial letal. Prevalența fibrozei chistice variază semnificativ în Europa Centrală constituind 1 caz la 1000-1800 nou-născuți vii [3, 5] în Rusia 1 caz la 10000 nou-născuți [6], iar la populația asiatică 1 din 90000 de nou-născuți vii [5]. În Republica Moldova conform unor informații preliminare frecvența acestei patologii constituie 1:2000-2500 de nou-născuți vii, similar rezultatelor raportate în România [3].

Afecțiunea se caracterizează prin disfuncție generalizată a glandelor exocrine, mucoase și seroase, anomalia primară fiind gena responsabilă de producerea fibrozei chistice. Consecința anomaliilor genetice o reprezintă blocarea sau funcționarea defectuoasă a canalelor de clor la nivel celular și implicit a clorurii de sodiu și a apei. Ca rezultat, secrețiile de la nivelul organelor exocrine vor fi cu un conținut sărac de apă, vâscoase, aderente la epiteliile canalelor excretorii, și cu dificultăți ale proceselor de eliminare. Acumularea secrețiilor vâscoase determină în timp deteriorarea funcțiilor organelor și leziuni structurale în plămâni cu suferința respiratorie cronică (pneumopatia cronică obstructivă), diaree cronică cu steatoree și tulburări de creștere ale copilului. Deși fibroza chistica este o afecțiune complexă, multisistemică, suferința respiratorie reprezintă elementul principal pentru evoluția clinică a maladii și reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate [3].

Maladia inevitabil duce la exacerbări periodice cu progresarea simptomelor respiratorii cauzate de inflamația bronhiilor precum și al parenchimului pulmonar [5, 6]. Astfel, majoritatea pacienților cu fibroza chistica dezvoltă patologie pulmonară progresivă, iar evaluarea implicării sistemului bronhopulmonar în acest proces se consideră un indice de severitate și prognostic al bolii. Secretul bronșic vâscos, determinat de afectarea glandelor cu secreție exocrină, se sedimentează în căile aeriene, reduce mișcarea cililor epitelului bronșic, destabilizează clearance-ul mucociliar și ca rezultat se dereglează mecanismele de autoepurare bronșică cu proliferarea florei patogene [3-6].

Debutul simptomelor de afectare bronhopulmonară în fibroza chistica sunt precoce, în 80% cazuri fiind raportate din perioada sugarului. Copiii cu fibroza chistică prezintă episoade repetate de bronșite cu component obstructiv sever, pneumonii cu evoluție îndelungată, infecții cu

germeni agresivi (*S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*). Progresarea maladiei va determina instalarea bronhopneumopatiei cronice obstructive, care se manifestă cu *wheezing* și sindrom de tuse cronică. Tusea are caracter paroxistic, chinuitor cu exacerbări nocturne și matinale. Sindromul bronhoobstructiv este conditionat de secrețiile vâscoase, aderente din bronhiile mici și componentul infecțios bacterian. Expectoratiile sunt abundente, purulente, uneori cu miros fetid. Evoluția progresivă a procesului patologic bronhopulmonar este determinată și de selectarea germenilor polirezistenti, care accelerează procesele destructive ale parenchimului pulmonar, contribuie la extinderea fenomenelor de fibroza pulmonară, dezvoltarea complicațiilor pulmonare (fibroză, bronșiectazii, atelectazii, pneumotorax, emfizem, destructii, abcese pulmonare, hemoptizii, calcificari pulmonare, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar), în timp se dezvoltă insuficiență respiratorie progresivă [5, 6].

Cea mai frecventă complicație pulmonară în fibroza chistica o prezintă bronșiectazia, caracterizată prin dilatații permanente, regulate și neregulate a arborelui bronșic și o evoluție clinică dominată de tuse cu expectorații muco-purulente abundente și episoade infecțioase repetate de tip pneumonic sau bronhopneumonic. Leziunile bronșice se realizează prin dilatări ireversibile ale calibrului bronhiilor medii (subsegmentare), alterări structurale ale structurilor elastice și musculare ale peretelui și obstrucția ramificațiilor distale ("fund de sac") [1, 2, 5].

Radiografia pulmonară în fibroza chistica este o explorarea imagistică de rutină, fiind recomandată pentru evaluarea anuală a patologiei pulmonare. Acest examen pune în evidență semne de bronșită, sindrom bronhoobstructiv, distensie toracică cu emfizem, hipertransparență pulmonară, mai expresivă în sectoarele apicale, imagine reticulo-nodulară, deformații bronșice, bronșiectazii „în buchet” (se afectează mai des lobul superior drept), pneumofibroza în segmentele bazale [4]. Aceste modificări caracterizează leziunile pulmonare avansate în fibroza chistica, fiind vizibile prin radiografia pulmonară la etape tardive ale maladiei [4]. Computer tomografia spiralată de rezoluție înaltă a plămânilor este una dintre cele mai informative și des folosite în ultimul deceniu metode radiologice pentru concretizarea gradului și caracteristicilor afectării pulmonare în diferite maladii cronice ale sistemului bronhopulmonar.

Scopul Aprecierea frecvenței dezvoltării bronșiectaziilor și caracteristica clinico-imagistică a bronșiectaziilor la copiii cu fibroză chistică pentru evaluarea severității bolii.

Metode și materiale

Internarea copiilor cu investigația clinică s-a realizat în secțiile de pneumologie IMSP ICȘDOSMșiC. A fost realizat un studiu clinic pentru caracteristica clinico-imagistică a bronșiectaziilor la 40 copii cu fibroză chistică.

Diagnosticul de fibroza chistica a fost confirmat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară infecției respiratorii frecvente, bronșite repetate, pneumonii recurente, bronșiectazii asociate cu sindrom de maldigestie (diaree cu steatoree, retard staturo-ponderal), și valorilor pozitive (>60 mmol/l) ale testului sudorii realizat prin intermediul metodelor automatizate Wescor Macroduct (SUA) și Exudose (Franța).

Grupul de pacienți evaluați în cadrul studiului au prezentat variații ale vârstei de 1-18 ani, cu o vârstă medie de $7,07 \pm 0,81$ ani. Vârsta medie de diagnostic al pacienților cu fibroza chistica incluși în studiu a constituit $1,11 \pm 0,24$ ani, cu variații din primele zile de viață până la 8 ani. Distribuția copiilor după *gender* a pus în evidență 19 băieți (47,5%) și 21 fete (52,5%). Pentru aprecierea parametrilor preconizați în obiectivele tezei, copiii cu fibroză chistică din studiu au fost divizați în 4 grupuri în dependență de vârstă (figurile 1, 2).

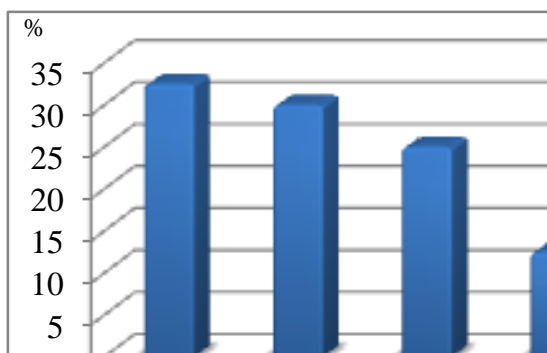


Fig. 1 Grupele de vârstă a copiilor cu fibroza chistica

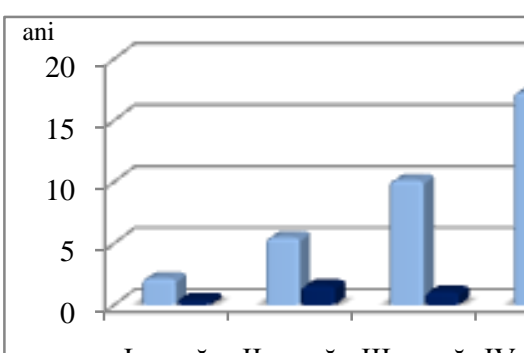


Fig. 2 Vârsta medie și vârsta de diagnostic a copiilor cu fibroza chistica

Astfel, primul grup a inclus 13 copii (32,5%) cu vârsta 1-3 ani cu o medie de $2,16 \pm 0,16$ ani, diagnosticul fiind confirmat la vârsta medie de $0,41 \pm 0,05$ ani (variații 0,2-0,75 ani). Al doilea grup a fost format din 12 copii (30,0%) cu vârsta de 4-6 ani (vârsta medie $5,49 \pm 0,26$ ani) și diagnosticul stabilit la $1,58 \pm 0,41$ ani (variații 0-4,5 ani). În grupul trei au fost incluși 10 copii (25,0%) de 7-15 ani, pentru care vârsta medie a prezentat o valoare de $10,15 \pm 0,67$ ani și vârsta de diagnostic – $1,09 \pm 0,28$ ani (variații 0,3-3 ani). Cinci pacienți (12,5%) mai mari de 15 ani au format grupul patru de studiu cu vârsta medie de $17,28 \pm 0,35$ ani și vârsta de diagnostic $1,84 \pm 1,54$ ani (variații 0,1-8 ani).

Tomografia computerizată spiralată de rezoluție înaltă (HRCT) a cutiei toracice permite vizualizarea cu o precizie crescută a modificărilor organelor, pentru investigație fiind necesară o perioadă de timp foarte scurtă, moment important în investigarea populației pediatrice. Examenul a fost realizat la Centrul Medical Excellence la aparatul Aquilion 32, Toshiba (Japonia) pentru evaluarea modificărilor arborelui traheobronșic și tesutului pulmonar. HRCT pulmonar a fost efectuat cu grosimea secțiunilor de 1-2 mm, reconstrucția fiind realizată cu ajutorul unui algoritm de înaltă rezoluție spațială, ceea ce a permis sesizarea modificărilor pulmonare cum sunt bronșiectaziile de la etapele inițiale ale acestora. Bronșiectaziile au fost descrise ca cilindrice în cazul unor modificări mai puțin importante ale pereților bronșici, cu îngroșarea acestora și lipsa îngustării periferice; ca sacciforme în prezența unor dilatări semnificative a lumenului bronșic și ca varicoase.

Procesarea statistică a materialului acumulat în cadrul studiului a fost realizată prin tehnici electronice, utilizând programul *Microsoft Excel* cu aprecierea mediilor aritmetice și a erorilor lor: media aritmetică simplă, eroarea standard pentru valorile medii, eroarea standard procentuală.

Rezultate si discutii

Metodologia studiului a preconizat realizarea examenului HRCT al pulmonilor la 40 pacienți cu fibroza chistica. Această investigație a permis diagnosticul bronșiectaziilor la 50% copii incluși în cercetare. Astfel, în primul grup de copii cu vârsta de 1-3 ani bronșiectaziile au fost identificate doar la un singur pacient (7,69% cazuri) cu vârsta de 2,08 ani și vârsta de confirmare a diagnosticului 0,42 ani.

Pentru pacienții cu vârsta de 4-6 ani a fost determinată o frecvență mult mai înaltă a bronșiectaziilor, aceste modificări ireversibile fiind apreciate la 50,0% copii. Vârsta medie a pacienților din acest grup cu bronșiectazii a constituit $5,11 \pm 0,23$ ani, care a fost similară cu cea a pacienților, care nu au prezentat aceste leziuni pulmonare severe ($5,87 \pm 0,43$ ani).

O divergență importantă a fost notată pentru vârsta de confirmare a fibrozei chistice, care pentru copiii cu bronșiectazii a fost $2,15 \pm 0,59$ ani, iar pentru cei cu evoluție mai favorabilă a patologiei pulmonare – $1,02 \pm 0,49$ ani. Bronșiectaziile identificate la copiii din acest grup au fost în 3 cazuri cilindrice și la alți 3 pacienți mixte, fiind determinate și modificări bronșiectatice sacciforme asociate cu cele cilindrice (figura 3). În cazul a 50% pacienți din acest grup paterna pulmonar nu a fost afectat important, fiind prezente modificări caracterizate prin îngroșarea

peretilor bronșici, dopuri de mucus cu întreruperea permeabilității succesive a bronhului, sectoare de fibroză (figura 4).

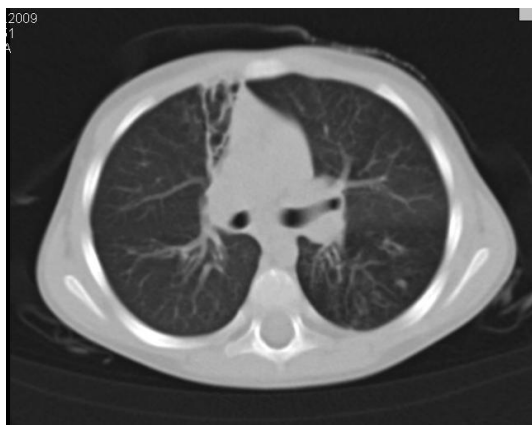


Fig.3 Bronșiectazii sacciforme localizate la copil cu fibroza chistica (imagine HRCT pulmonară)



Fig.4 Întreruperea permeabilității succesive a bronhului, sectoare de fibroză pulmonară la copil cu fibroza chistica

În grupul pacienților de 7-15 ani, bronșiectaziile au fost identificate la 80,0% copii. Acești pacienți au prezentat o vârstă medie de $10,01 \pm 0,67$ ani. Doar la 2 copii (20,0%) cu vârstă medie de $10,70 \pm 0,12$ ani arhitectura pulmonară a rămas nemodificată. Copiii care au dezvoltat bronșiectaziile au fost diagnosticați la $1,13 \pm 0,85$ ani, iar cei fără prezența acestor complicații – la $0,9 \pm 0,3$ ani

În grupul copiilor de 7-15 ani a crescut frecvența bronșiectaziilor sacciforme care a constituit 75% cazuri, comparativ cu 50% în grupul copiilor mai mici (4-6 ani). Odată cu avansarea în vârstă a pacienților cu fibroza chistica frecvența și severitatea manifestărilor complicațiilor pulmonare crește. Astfel, la toți (100%) copiii din grupul de 15-18 ani la examenul prin HRCT au fost determinate bronșiectaziile, care aveau structura sacciformă (figura 5) și varicoasă (figura 6).



Fig.5 Bronșiectazii sacciforme și cilindrice în fibroza chistică (HRCT pulmonară)

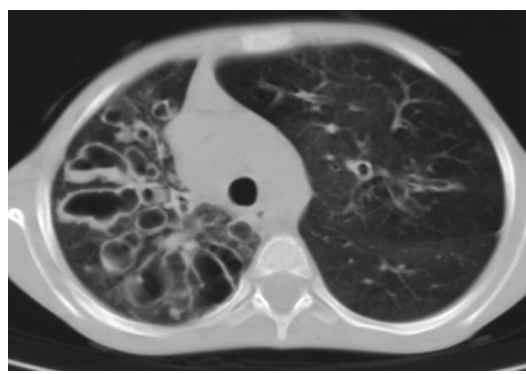


Fig.6 Bronșiectazii varicoase cu nivel de lichid în fibroza chistică (HRCT pulmonară)

Frecvența dezvoltării bronșiectaziilor a prezentat un indice de corelație foarte înalt ($r^2=0,97$, $p<0,01$) cu vârsta pacienților. Astfel, pe măsura creșterii copilului ponderea acestor complicații pulmonare ireversibile crește important (figurile 7, 8).

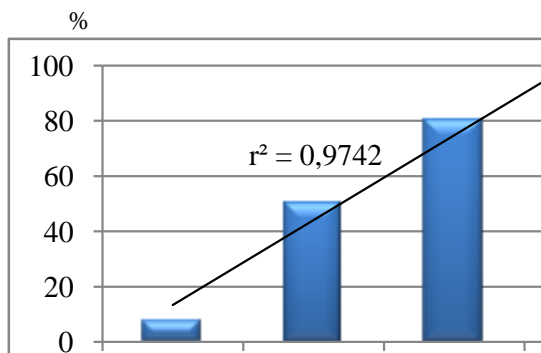


Fig. 7 Dinamica dezvoltării bronșiectaziilor la copiii cu FC

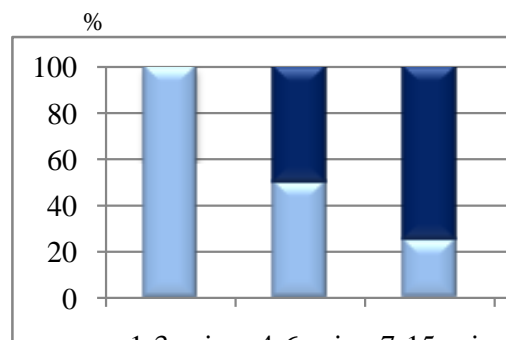


Fig. 8 Frecvența bronșiectaziilor cilindrice și sacciforme la copiii cu FC

Concomitent cu majorarea ratei de bronșiectazii identificate la copiii cu fibroză chistică, este notată o evoluție mai severă a leziunilor pulmonare. În așa mod, examenul prin HRCT a relevat deformități bronșiectatice sacciforme la un număr mai mare de pacienți odată cu avansarea stagiului maladiei: la copiii de 1-3 ani în toate cazurile au fost apreciate bronșiectazii cilindrice, comparativ cu pacienții de 15-18 ani pentru care au fost determinate bronșiectazii cilindrice și varicoase (figura 8).

Leziunile cele mai avansate ale arborelui bronșic la copiii cu fibroză chistică sunt prezentate de bronșiectazii, care au o tendință de progresare odată cu creșterea și avansarea în vârstă a pacienților.

Concluzii

1. Bronșiectaziile au fost identificate începând cu vârsta de 2,08 ani, înregistrându-se la fiecare al doilea pacient. Tomografia pulmonară efectuată în dinamică a constatat faptul că către vârsta de 15-18 ani la toți pacienții cu fibroză chistică s-au dezvoltat deformări bronșiectatice sacciforme și varicoase.
2. Un factor cu impact nefavorabil asupra leziunilor pulmonare la copiii cu fibroză chistică o are stagiul maladiei, care determină o progresare importantă a afectării sistemului respirator odată cu vârsta pacienților ($r^2=0,97$, $p<0,01$).

Bibliografie

1. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002; 346:1383-93.
2. Bastardo C., Sonnappa S., Stanojevic S. et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in function childhood: longitudinal growth and lung. Thorax 2009; 64: 246-51.
3. Boeck K., Wilschanski M., Castellani C., et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006;61:627-35.
4. Brody A., Klein J., Molina P., et al. Highresolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr 2004;145:32-38.
5. Conway S., Brownlee K., Peckham D., Lee T. Cystic Fibrosis in Children and Adults: The Leeds method of management for the treatment and management of cystic fibrosis. Revised edition, number 7, 2008, 321p.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., и соавторы Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). Методические рекомендации - М.: Медпрактика-М, 2008, 124 с.