

PRIVIRE DE ANSAMBLU ASUPRA EVOLUȚIEI CLINICE ȘI BIOLOGICE LA UN LOT DE COPII CU MUCOVISCIDOZĂ (FIBROZĂ CHISTICĂ)

Overview of clinical and biological evolution in a group of children with the diagnostic of cystic fibrosis

**Dr. Luminița Lazăr¹, Dr. Janine Lazăr², Prof. Dr. Eva Nemeș¹,
Dr. B. Marin-Diu¹**

¹Clinica a II-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență, Craiova,

²Spitalul Clinic CF, Craiova

REZUMAT

S-a luat în studiu un lot de copii născuți între anii 1993-2005, diagnosticați cu mucoviscidoză (MV), care se găsesc în evidența Centrului Regional de Mucoviscidoză Craiova. Diagnosticul s-a stabilit pe criterii clinico-anamnestic, a fost confirmat prin testul sudorii și în unele cazuri s-a asociat testul genetic. În evoluție, toți copiii au prezentat un tablou clinic și paraclinic extrem de polimorf, „complet pentru MV“. Ca tratament s-a recomandat un program complex de recuperare (cu rol în clearanceul respirator, creșterea toleranței la efort și îmbunătățirea funcției respiratorii), antibioterapia, terapia antiinflamatoare, suplimentarea cu vitamine liposolubile, enzime pancreatice, management nutrițional și vaccinări. S-a urmărit îndeosebi influența tratamentului cronic asigurat la domiciliu, din anul 2003, prin Programul Național de Sănătate pentru Mucoviscidoză, cu mucolitice (Pulmozyme) și enzime pancreatice (Kreon), constatându-se, la evaluarea efectuată în 2008, un număr scăzut al internărilor pentru acutizări respiratorii, și ameliorarea simptomatologiei digestive.

Cuvinte cheie: mucoviscidoză, copil

ABSTRACT

As part of a study was a group of children born between 1993-2005 with the diagnostic of cystic fibrosis which are registered at the Regional Center of Cystic Fibrosis Craiova. The diagnostic was made on the clinical manifestation and was confirmed through the sweat test, in some cases in association with the genetic testing. On evolution all the children presented a polymorphic clinic and paraclinic manifestation. For the treatment, there were recommended physiotherapy (helps with the respiratory clearance, rises the effort tolerance and improves the respiratory function), antibiotic therapy, antiinflammatory therapy, pancreatic enzymes, plus liposoluble vitamins, nutritional strategies and vaccinations. We followed the effect of the chronic treatment they had at home in 2003 through the National Health Program for Cystic Fibrosis with mucolytics (Pulmozyme) and pancreatic enzymes (Kreon). The result was a lower number of children got committed into the hospital in 2008 for acute respiratory problems and also the digestive symptoms improved.

Key words: cystic fibrosis, children

INTRODUCERE

Mucoviscidoza (MV) sau fibroza chistică (FC) este o boală multisistemică, genetică, cu transmitere autozomal recesivă, cu evoluție cronică, pro-

gresivă și potențial fatală (6, 12). Se întâlnește predominant la populația de origine caucaziană. Incidența bolii este de 1/2000 – 1/2500 de nou-născuți iar a heterozigoților este de 1/25 de persoane (9, 10, 12). Din punct de vedere genetic,

Adresă de corespondență:

Dr. Luminița Lazăr, Clinica II Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență, Str. Tabaci Nr. 1, Craiova
email: lazarjanine@yahoo.com

gena defectivă este situată pe brațul lung al cromozomului 7, având o lungime de 250-280 Kbaze, fiind formată din 28 de exoni și 28 de introni (12). La un individ cu MV, la nivelul genei patologice, s-au determinat peste 1300 de mutații și peste 300 de variante polimorfice. Cea mai frecventă este mutația $\Delta F508$, tradusă prin deleția fenilalaninei la nivelul exonului 10, în poziția 508, (cu o medie în populația caucaziană de 70%) (9, 10, 12, 15). Cazurile de MV sunt considerate acelea care au două mutații (moștenite de la părinți). Genotipul unui bolnav poate fi homozigot (același fel de mutație moștenită) sau heterozigot compus (mutațiile moștenite sunt diferite) (12). Gena defectivă codifică o proteină patologică de membrană – CFTR – (Cystic Fibrosis Transmembranar Regulator), cu funcție de „canal de clor” și are ca rezultat alterarea transportului transepitelial al clorurilor la nivelul diverselor organe și sisteme, fenomen care constituie în MV defectul fiziopatologic de bază (10, 12, 15). După modul în care este afectată proteina, aceasta poate lipsi, poate fi nefuncțională sau să funcționeze insuficient (12, 15). Defectul genetic și implicit proteina patologică determină o disfuncție generalizată a glandelor exocrine seroase (în special sudoripare) și mucoase. Rezultatul tulburării transportului de ioni se concretizează prin creșterea concentrației clorurilor în sudoare și secreția unui mucus gros, aderent la epiteliile diverselor aparate și sisteme, care conduce la blocajul ductelor secretorii, cu atrofi, fibroză și distrucție secundară (11).

MATERIAL ȘI METODĂ

Observațiile noastre se referă la un lot de copii născuți între anii 1993-2005, diagnosticați cu MV în diverse unități medicale, care se găsesc în evidența Centrului Regional de Mucoviscidoză, înființat în 2005, din structura Spitalului Clinic de Urgență Craiova. Studiul a fost de tip longitudinal, efectuându-se o analiză retrospectivă a tuturor evenimentelor medicale apărute de la debut și consemnate în fișele de observație, de la luarea în evidență și până la 31 decembrie 2008. La sfârșitul studiului s-a făcut o evaluare clinică și paraclinică a cazurilor rămase, urmărindu-se îndeosebi eficiența aerosoloterapiei cu mucolitice (Pulmozyme) și a tratamentului cu enzime pancreatice (Kreon), cu mențiunea că atât aparatura pentru aerosoloterapie, cât și medicamentele menționate au fost asigurate din anul 2003, pentru tratamentul cronic la domiciliu, prin Programul Național de Sănătate pentru Mucoviscidoză. Nu s-a făcut o prelucrare

statistică a datelor din cauza numărului mic de cazuri.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Lotul studiat a cuprins 10 copii (4 fete și 6 băieți), cu vârste cuprinse, în anul 2008, între 3 și 15 ani.

1. Stabilirea diagnosticului

Din istoric reiese că diagnosticul s-a suspectat, în general, pe criterii clinico-anamnestice (tuse cronică, wheezing recurent, diaree cronică, steatoree, falimentul creșterii în ciuda unui apetit bun și aport nutrițional corespunzător). În mod particular, la debut, un copil a prezentat convulsii hiponatremice, cu stare de rău convulsiv iar la altul pe primul plan s-au constatat edeme hipoproteinemice. În două cazuri, părinții au sesizat, pe lângă simptomatologia respiratorie și digestivă, gustul sărat al sudorii și pătarea lenjeriei. Precizarea diagnosticului s-a făcut prin testul sudorii, care a arătat valori ale ionilor Na și Cl de peste 100 mEq/l în 3 cazuri și ale NaCl mai mari de 80 mmoli/l în 7 cazuri. Conform datelor din literatură, se consideră valori pozitive cele situate peste 60mEq/l, pentru ionii Na și Cl sau mai mari de 60 mmoli/l NaCl pentru copii și peste 70 mmoli/l pentru adolescenți (12). În 8 cazuri s-a efectuat și testul genetic care a evidențiat 4 copii homozigoți $\Delta F508$, 3 copii cu aspect heterozigot compus $\Delta F508$ cu a doua alelă neidentificată iar la un copil s-a evidențiat prezența unei repetiții T7 – T9 în situsul Tn al genei CFTR, defect ce se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a unei forme atipice de MV și asocierea cu alte posibile mutații în gena CFTR (neatestate prin analiza efectuată) (Fig. 1).

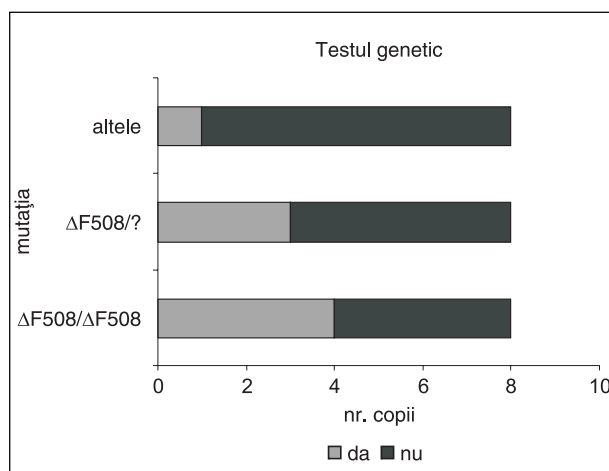


Figura 1. Testul genetic

Diagnosticul a fost stabilit la 7 pacienți în primul an de viață iar la 3 copii între 2 și 10 ani. Antecedentele heredocolaterale au fost irelevante în 9 cazuri. Un frate al unui copil (homozigot $\Delta F508$) a decedat la vârsta de sugar, cu afecțiune neprecizată.

2. Evoluția cazurilor

În evoluție, toți copiii au avut un tablou clinic complet pentru MV, extrem de polimorf dar semnele clinice majore au rămas suferința respiratorie, pancreatică și deficitul de creștere.

a. Suferința respiratorie

Hiperreactivitatea bronșică s-a evidențiat în 4 cazuri, cu accentuarea tusei, insuficiența respiratorie cu caracter acut, wheesing, creșterea IgE.

Infecția aparatului respirator a fost constatată la toți pacienții. S-au depistat: Stafilococul coagulazo pozitiv în 3 cazuri, Pseudomonas aeruginosa în 4 cazuri, asocierea Stafilococ și Pseudomonas în 2 cazuri și la un caz asocierea Stafilococ, Pseudomonas, Seratia marcescens și Haemophilus parainfluenzae (Fig. 2). Deși bolnavii cu MV prezintă un deficit imun primar, alterarea secrețiilor de la nivelul căilor respiratorii constituie cauza generală a infecției cu bacterii (63%), cu predominanța Pseudomonasului (concordant cu studiul nostru), bacterii și virusuri (13%) și virusuri (6%) (10). La 4 pacienți (cu hiperreactivitate bronșică) s-a depistat infecția respiratorie cu Aspergillus fumigatus, evidențiat cu o frecvență de 57% la bolnavii de MV (10), cauză de aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA). Aceasta reprezintă un răspuns alergic al epiteliului bronșic la infecția cu Aspergillus fumigatus (12).

Bronșiectazii și fibroză pulmonară s-au constatat la CT toracic în 7 cazuri. Radiografiile pulmonare efectuate la toți copiii au evidențiat imagini polimorfe (Fig. 3, 4, 5).

Osteopatia hipertrofică pulmonară, relevată de hipocratismul digital, cu instalare precoce în prima perioadă a bolii, fiind un aspect clasic în MV, în relație directă cu insuficiența respiratorie cronică (10), a fost prezentă în studiul nostru în toate cazurile (Fig. 6 a,b).

Alte manifestări legate de aparatul respirator: *polipii nazali*, întâlniți într-un procent de 15-20%, care se formează de obicei la sfârșitul primei decade de viață (10), au fost întâlniți la două cazuri cu vârste de 10 și 12 ani; *sinuzita cronică maxilară* s-a evidențiat la 2 adolescenți; *refluxul gastro-esofagian* care, conform datelor din literatura medicală, a fost relevat la peste o treime din bolnavi

(10) s-a constatat în studiul nostru la două cazuri și i s-a acordat o importanță deosebită pentru că poate determina accidente de aspirație, contribuind la întreținerea și avansarea leziunilor pulmonare.

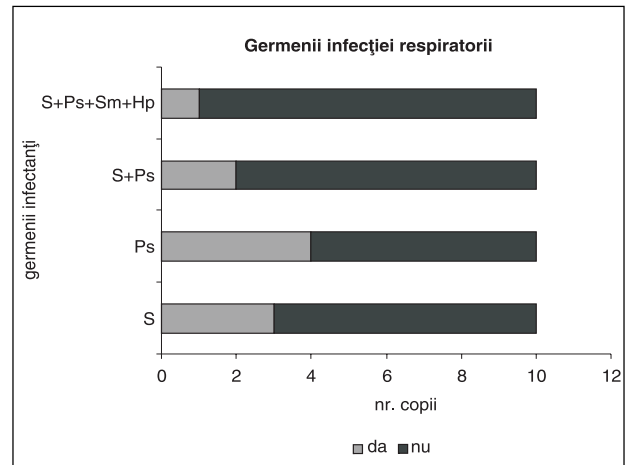


Figura 2. Germeii infecției respiratorii

S Stafilococcus coagulazo pozitiv
Ps Pseudomonas aeruginosa
Sm Seratia marcescens
Hp Haemophilus parainfluenzae



Figura 3. Rx pulmonară AP. Emfizem generalizat, imagini de hipertransparență circumscrisă de dimensiuni variabile; opacități micronodulare, lineare, peribronhovasculare în ambele arii pulmonare, conferind o structură neomogenă în ansamblu. (Caz GR, 9 ani, homozigot $\Delta F508$, FO 53716/2003.)



Figura 4. Rx pulmonară AP. Atelectazie lob superior drept. (Caz DCL, 1 an și 2 luni, heterozigot compus, $\Delta F508/?$, FO 30848/2006.)



Figura 5. Rx pulmonară AP. Opacități micro și macronodulare, opacități inelare care circumscriu spații aeriice, unele cu aspect pseudochistic, imagini hilare, cu suprafață de proiecție și intensitate crescută. Aspect polimorf în ansamblu. (Caz AM, 6 ani, homozigot $\Delta F508$, FO 44888/2008.)



Figura 6. Hipocratism digital a. mâini, b. picioare. (Caz AM, 6 ani, homozigot $\Delta F508$.)

b. Suferința pancreatică

Insuficiența pancreasului exocrin se manifestă, conform statisticilor, la 85-90% dintre bolnavii de MV și la 99% dintre homozigoți $\Delta F508$ (12). În studiul nostru s-a constatat la toți bolnavii care au prezentat episoade diareice trenante, recidivante, scaune abundente grăsoase, edeme hipoproteinemice, malnutriție. Afectarea endocrină a pancreasului s-a relevat prin scăderea toleranței la glucoză la un caz. Conform statisticilor, apare cu o frecvență de 40% la bolnavii de MV (12), fiind apanajul adolescenților și adulților, la o vârstă medie de 18,3 ani (10). În cazul nostru, complicația a fost depistată la vârsta de 10 ani. Aceasta subliniază importanța recomandărilor făcute de specialiști ca testul toleranței la glucoză să fie sistematic efectuat la toți bolnavii cu MV, de la vârsta de 6-8 ani (10). Conform unor studii, testul alterat se asociază cu un declin al funcției pulmonare și al stării de nutriție (12), aspect concordant cu evoluția cazului observat.

c. Suferința hepatică

La 2 copii cu vârsta de 10 ani, s-a constatat afectarea hepatică manifestată prin: hepatosplenomegalie, ficat cu structură nodulară, benzi hiperecogene (evidențiate prin ultrasonografie),

AST, ALT, YGt cu valori peste limitele normale. Conform unor studii, simptomatologia este prezentă la mai puțin de 5% dintre cazuri (10). Prezența splenomegaliei, la cazurile studiate, arată instalarea semnelor de hipertensiune portală.

d. Anemia

S-a observat o scădere a hemoglobinei între 9-11 g% în toate cazurile. Ea poate fi efectul unei hemolize mai accentuate (din cauza deficitului de vitamină E), unui deficit de fier, precum și faptului că în MV eritropoetina nu crește direct proporțional cu gradul hipoxemiei (explicând anemia specifică bolii) (10).

e. **Întârzierea instalării pubertății** s-a relevat la 2 adolescenți.

TRATAMENT

a. Suferința respiratorie

Afectarea pulmonară cronică reprezintă prima cauză de morbiditate și mortalitate la bolnavii cu MV, infecția și inflamația cronică ducând la insuficiență respiratorie progresivă. De aceea, în principal, scopul tratamentului este de a limita extinderea leziunilor pulmonare și răirea frecvenței și severității exacerbărilor respiratorii (1, 3, 12, 13).

Tratament de recuperare

Tehnici de clearance respirator – s-au recomandat de elecție tapotajul și drenajul postural, deși sunt descrise și alte tehnici care nu au fost puse în practică datorită absenței unor oportunități (aparatură, kinetoterapeut experimentat) sau lipsei de compliantă a bolnavilor sau aparținătorilor.

Exerciții fizice – incluse în programul de reabilitare pulmonară, cu rol important pentru creșterea toleranței la efort, îmbunătățirea funcției pulmonare și creșterea calității vieții (4, 7, 8) au fost recomandate la copiii mai mari.

Terapia inhalatorie – aerosoloterapia s-a folosit pentru administrarea medicamentelor: antibiotice în infecțiile pulmonare acute și cronice, mucolitice (soluție salină hipertona 6-12%, N-acetilcisteină și alfa-Dornaza – *Pulmozyme*). Corticoterapia inhalatorie (Fluticason, Beclometazon) și bronhodilatatoarele inhalatorii (Salbutamol), incluse în medicația standard a MV (12) s-au utilizat în special la cei cu hiperreactivitate bronșică.

Antibiototerapia

Antibioticele pe cale sistemică s-au administrat atât în perioadele acute, cât și la cei asimptomatici, dar care aveau culturi din spută pozitive. Alegerea antibioticului a fost făcută după posibilități, respectând recomandările date de grupurile internaționale de

lucru, pentru fiecare germen izolat, sau conform antibiogramii.

Terapia antiinflamatoare și antifungică

În ABPA s-a administrat cortizon prin pulsterapie și antifungice (Itraconazol) oral. S-a observat că la un adult care prezenta poliartrită reumatoidă (PR) și MV, administrarea unui inhibitor de TNF- α (Infliximab) pentru PR, cu rol în controlul inflamației, a dus la stabilizarea funcției pulmonare și ameliorarea netă a simptomelor clinice (5).

b. Insuficiența pancreatică

Tulburările digestive s-au tratat cu enzime pancreatice (Kreon). În cazul scăderii toleranței la glucoză a fost recomandat regim dietetic complet cu excluderea dulciurilor concentrate.

c. Suferința hepatică

Copiii cu hepatopatie cronică au fost tratați cu acid ursodeoxicolic (Ursfolk), pentru prevenirea cirozei biliare focale și vitamina K.

d. Refluxul gastro-esofagian

S-au administrat prokinetice (Metoclopramid), inhibitori ai secreției clorhidropeptice (Ranitidină, Esomeprazol) și s-a indicat postură în poziție verticală după masă.

e. Managementul nutrițional

Conform unor studii (10, 13), s-a recomandat administrarea de vitamine liposolubile (A, D, E), un regim cu alimente corespunzătoare vârstei, hiperproteic, aport de lipide cu 35% mai mare, normoglicemic și cu suplimentare de sare în timpul sezonului cald, în stări febrile și în condiții de efort fizic intens.

f. Vaccinări

S-au efectuat vaccinări împotriva agenților respiratori comuni.

EVALUAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI ÎN ANUL 2008 (LA 9 COPII CARE AU RĂMAS ÎN STUDIU)

Din punct de vedere somatic, s-a constatat un deficit ponderal la 6 copii (Fig. 7).

Concordant cu unele studii (3, 12, 13, 14), și în cercetarea noastră, tratamentul cronic cu alfa-Dornază (Pulmozyme) a avut o influență benefică în evoluția bolii, concretizată prin numărul scăzut al internărilor pentru afecțiuni acute respiratorii, constatându-se că în anul 2008 numai 2 copii au fost internați pentru acutizări respiratorii. La controlul efectuat pentru evaluarea performanței bronho-alveolare la 6 copii, cu vârsta peste 6 ani, cu care s-a reușit colaborarea și care aveau forme moderate și severe de boală, s-au efectuat teste

funcționale respiratorii. Conform recomandării specialiștilor în domeniu, s-a efectuat măsurarea debitului expirator maxim între 25-75% din capacitatea vitală (FEF25-75%), măsurarea capacității vitale (CV) și a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS), considerate markeri sensibili pentru bolnavii cu afectare moderată și severă (10). La 5 copii s-a constatat declinul funcției respiratorii. Analizând relația dintre statusul nutrițional și funcția pulmonară, s-a observat că la 5 pacienți disfuncția respiratorie s-a asociat cu malnutriția și un caz a prezentat status nutrițional bun și funcție ventilatorie normală, concordant cu observația că statusul nutrițional optim are o influență benefică asupra funcției respiratorii (2, 6, 12) (Tabelul 1).

Radiografia cardio-pulmonară, ca modalitate de apreciere a evoluției bolii pulmonare, s-a efectuat la toți copiii, cu importanță deosebită la cei care nu au efectuat spirometria. Imaginile pulmonare au fost polimorfe.

Tratamentul cronic cu enzime pancreatice (Kreon) a avut un efect bun, neînregistrându-se în tot anul nici o acutizare digestivă. La 4 copii, părinții au semnalat episodic scaune voluminoase, steatoreice.



Figura 7. MV – aspect general. Torace emfizematos, mărit în toate diametrele, lărgirea spațiilor intercostale. Malnutriție. (Caz AM, 6 ani, homozigot $\Delta F508$.)

CONSIDERAȚII PRIVIND PROGNOSTICUL

În general, evoluția bolii este marcată de episoade infecțioase, cu exacerbarea simptomatologiei (12). În studiul nostru, s-a observat că precizarea tardivă a diagnosticului (la vârsta de 10 ani la un pacient și la 4 ani și 6 luni la altul), când complicațiile clinice ireversibile erau deja instituite, s-a asociat cu o formă gravă de boală. În alt caz, evoluția nefavorabilă s-a asociat cu lipsa de compliance a aparținătorilor în efectuarea tratamentului.

Tabelul 1. Relația status nutrițional-funcția respiratorie

Nr. crt.	Caz	Sex	Vârstă (ani)	Stare de nutriție		Indici spirometrici			Disfuncție ventilatorie
				IN%	IMC	CV%	VEMS%	FEF25-75%	
1.	BȘT	M	15	90	17,2	59,9	113	61	nu
2.	GR	F	12	85	13	35	36	35	da
3.	MI	M	8	86	13,3	68,9	54,7	29,7	da
4.	PI	M	10	89	15,1	46	40	30,4	da
5.	AM	F	6	88	13,9	50	35	28	da
6.	BM	M	10	85	15	71	61	52	da

IN – indice nutrițional

IMC – indice de masă corporală

Nu este de neglijat însă faptul că modurile multiple prin care este afectată gena CFTR explică diversitatea simptomelor clinice, și formele de gravitate a bolii. Studii publicate au arătat că depistarea precoce și tratamentul corect conduc la o creștere a duratei de viață și asigură o calitate bună a vieții, în ciuda faptului că atât boala pulmonară, cât și insuficiența respiratorie se accentuează în timp (10).

CONCLUZII

- Numărul cazurilor de MV, aflate în prezent în evidența noastră, este mic și nu concordă cu realitatea. Probabil că boala este încă

subdiagnosticată, unii bolnavi prezentând forme atipice iar alții decedeză cu alte diagnostice. Cazurile din studiul nostru au fost tipice, în timp au dezvoltat o simptomatologie completă.

- Este de remarcat efectul favorabil al terapiei cronice cu Alfa-Dornază (Pulmozyme), care a dus la un număr mic de internări, pentru acutizări respiratorii, și enzime pancreatice (Kreon), în ameliorarea digestiei.
- Este necesară formarea în centrul regional a unei echipe complete, multidisciplinare, de personal cu înalt profesionalism, conform protocoalelor europene pentru managementul MV.

BIBLIOGRAFIE

1. Bell SC, Robinson PJ – Exacerbations in cystic fibrosis: 2. prevention. *Thorax*. 2007 Aug; 62 (8): 723-32.
2. Bradley J, Moran F – Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1): CD002768.
3. Casserly B, Donat W – Stabilization of Lung Function and Clinical Symptoms in a Patient with Cystic Fibrosis (CF) After Institution of Infliximab: A Monoclonal Antibody that Binds Tumor Necrosis Factor alpha. *Lung*. 2009 Feb 27 (Epub ahead of print).
4. Gozdzic J, Cofta S, Piorunek T et al – Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec; 59 Suppl 6: 253 – 60.
5. Morris PJ – Physical activity recommendations for children and adolescents with chronic disease. *Curr Sports Med Rep*: 2008 Nov – Dec; 7 (6):353 – 8.
6. Pesut D, Ciobanu L, Nagorni-Obradovic L – Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory diseases – from goals to outcomes. *Pneumologia*. 2008 Apr – Jun; 57 (2): 65 – 9.
7. Pop L, Popa I – Mucoviscidoza (fibroza chistică). Partea I. *Revista Română de Pediatrie*, 1997, vol. XLVI, 3, 308 – 315.
8. Popa I, Pop L, Popa Zagorca – Fibroza Chistică (Mucoviscidoza). Ed. Viața Medicală Românească, București, 1998, 9 – 167.
9. Popa I, Pop L, Popa Zagorca – Mucoviscidiza (Fibroza chistică) – partea a III-a. Anatomie patologică și elemente actuale de terapie. *Revista Română de Pediatrie*, 1999, vol. XLVIII, 157 – 163.
10. Popa I, Pop L, Popa Zagorca, Ciț Casandra – Ghid de management în Mucoviscidoză (Fibriză Chistică). Ed. Brumar, Timișoara, 2006, 5 – 93.
11. Rowe SM, Clancy JP – advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Dec; 18 (6): 604-13.
12. Simakajornboon N, Davis SH – New therapies for cystic fibrosis. *J La State Med Soc*. 1998 Dec; 150 (12): 629 – 37.
13. Zielenski J – Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000; 67 (2): 117 – 33.