

Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Liuba Neamțu, Iulia Rodoman, Aliona Cotoman  
**CARACTERISTICIILE FUNCȚIEI RESPIRATORII LA COPIII CU ALVEOLITĂ IDIOPATICĂ FIBROZANTĂ**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – academician al AȘM Ion Ababii)*  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

RESPIRATORY FUNCTION FEATURES IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS

**Key words: idiopathic fibrosing alveolitis, children, lung disease**

*Idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) is a rare chronic progressive lung disease with severe functional impact on the child's health. This study presents an overview of 10 cases with idiopathic fibrosing alveolitis in children. IFA's typical features are cough, dyspnea, tachypnea, in some cases, cyanosis, disnutrition. Respiratory function in these children is marked by severe restrictive disorders ( $FVC - 53,92 \pm 7,66\%$ ,  $FEV_1 - 54,38 \pm 9,3\%$ ,  $IT - 85,5 \pm 4,71\%$ ) and obstructive disorders ( $FEF_{25-75} - 40,78 \pm 10,8\%$ ,  $PEF - 49,47 \pm 8,9\%$ ). Respiratory failure, pulmonary hypertension, heart failure are major complications in these children that determine prognosis and evolution of IFA.*

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛВЕОЛИТОМ

**Ключевые слова: Фиброзирующий идиопатический алвеолит, дети, заболевание легких**

*Фиброзирующий идиопатический алвеолит (ФИА) представляет собой редкое хроническое прогрессирующее заболевание легких, но с тяжелыми функциональными изменениями у ребенка. Это исследование представляет анализ 10 случаев ИФА у детей. Типичные особенности ИФА включают кашель, одышку, тахипноэ, в некоторых случаях цианоз, нарушение питания. Дыхательная функция у этих детей характеризуется серьезными рестриктивными ( $FVC - 53,92 \pm 7,66\%$ ,  $FEV_1 - 54,38 \pm 9,3\%$ ,  $IT - 85,5 \pm 4,71\%$ ) и обструктивными расстройствами ( $FEF_{25-75} - 40,78 \pm 10,8\%$ ,  $PEF - 49,47 \pm 8,9\%$ ). Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность являются серьезными осложнениями, которые определяют прогноз и течение ИФА у этих детей.*

**Actualitatea.** Boala pulmonară interstițială cronică (*Interstitial lung diseases – ILD*) este o maladie cu o incidență rară la copil, caracterizată prin tulburări respiratorii cu caracter cronic și asociată cu o morbiditate și mortalitate ridicată. Actualmente, literatura de specialitate relatează că sunt cunoscute peste 150-200 forme clinice de maladii pulmonare interstițiale, entități nosologice. Majoritatea ILD este reprezentată de grupul de boli a căror cauză rămâne neelucidată și care sunt diferențiate în funcție de caracteristicile lor histopatologice [1, 2].

Alveolita idiopatică fibrozantă (AFI) la copii face parte din grupul de maladii heterogene cu afectare progresivă pulmonară cu etiologie de obicei nedeterminată, iar substratul morfologic este prezentat prin îngroșarea pereților alveolelor, fibroză pulmonară. Tabloul clinic în AFI se caracterizează prin sindrom de tuse, dificultăți de respirație, oboseală și semne de hipoxie, confirmată prin nivel scăzut de oxigen din sânge. Fibroza pulmonară poate fi cauzată de o iritație identificabilă în țesuturile pulmonare, cum ar fi infecțiile, pneumoniile de iradiere, de hipersensibilizare, induse de citostatice, dar în multe situații clinice cauza este necunoscută [2].

Conceptul fiziopatologic clasic privind dezvoltarea

AIF la copii include predispoziția genetică/individuală și existența unui agent cauzal declanșator al fenomenelor inflamatorii pulmonare. Modificările histopatologice principale apărute la nivelul structurilor alveolare în AIP se caracterizează prin alveolită, remodelare tisulară și fibroză interstițială [3]. Remodelarea structurală a spațiilor aeriene pulmonare distale se consideră secundară unei inflamații persistente în pulmoni. Recent, această teorie a fost suplimentată cu ipoteza existenței unei leziuni pulmonare anterioare, care a evoluat spre procese de fibrozare, prin fenomene de cicatrizare aberantă. Fiziopatologic acest proces implică diferite tipuri de celule expuse fenomenelor de aderare, migrare, proliferare, apoptoză, la fel și diferite grupuri de mediatori proinflamatori și inflama-tori, molecule ale matricei extracelulare [6,7].

Literatura de specialitate relatează că în 80% cazuri de AIF au fost identificați autoanticorpi la proteina țesutului pulmonar, care sunt localizați pe celulele epiteliale alveolare, unde se realizează fenomenele autoimune. Ulterior, s-a demonstrat că acest autoantigen este identic moleculelor proteice prezente pe membrana alveolocitelor tipul II. Unele studii constată că la 81% pacienți cu AIF au fost identificați anticorpi la colage-

nul tip I, II, III, IV, care corelează direct cu durata bolii și nivelul de autoanticorpi la colagenul tipul I, III [3,4].

Manifestările clinice principale se prezintă prin simptome de tuse, respirație accelerată, eșecul creșterii ponderale, *wheezing* – un sindrom de importanță primordială, dar trebuie urmărită apariția și evoluția manifestărilor extrapulmonare. Condiția clinică este similară cu cea la adulți, dar este de obicei o boală mai acută, iar dacă nu se aplică tratamente, mai previzibil fatală.

Examenul fizic al copilului cu AIF pune în evidență o tahipnee persistentă, acrocianoză, tuse seacă, tirajul toracic și intercostal, *wheezing* - ul, junghiul toracic, dezvoltarea precoce a semnelor de hipertensiune pulmonară, hipocratism digital, deficit ponderal, sindrom febril persistent [5,8]. Datele stetoacustice pot fi puțin exprimate, se pot decela raluri crepitante cu localizare difuză. AIF trebuie suspectată când există simptomatologie respiratorie, infiltrat pulmonar difuz radiologic și/sau tulburări ventilatorii de tip restrictiv, dereglări ale schimburilor gazoase cu semne de hipoxie, care persistă mai mult de trei luni [10].

Criteriile concludente pentru includerea în grupul afecțiunilor pulmonare interstițiale sunt testele funcționale pulmonare, care pot evidenția tulburări restrictive și obstructive ale funcției respiratorii la copii. Capacitatea pulmonară vitală (CV) și volumul maxim expirator pe secundă (VEMS) sunt reduse în AFI și caracterizează caracterul restrictiv al afecțiunii, iar limitarea fluxului de aer, confirmată de reducerea raportului VEMS/CV, este constatată la jumătate dintre copiii cu ILD [9]. Confirmarea diagnosticului de AFI impune efectuarea explorărilor imagistice, computer tomografiei cu rezoluție înaltă (*High resolution computed tomography – HRCT*) revenindu-i un rol primordial cu semnificație concludentă prin identificarea aspectului de „sticlă mată”, caracteristice pentru alveolită și a opacităților reticulo-nodulare, „în fagure de miere” – prezente în etapele finale ale fibrozei pulmonare.

Prognosticul în ILD este deseori rezervat pentru vindecare și statusul funcțional respirator. Indicele de mortalitate pentru copii în toate tipurile de ILD este de 11%, iar pentru formele clinice cu etiologie necunoscută de 43% [12]. Alveolita idiopatică fibrozantă la copii este puțin studiată, fapt care argumentează cercetări și sistematizări ale cazurilor clinice pentru o cunoaștere mai profundă, pentru elaborări terapeutice eficiente.

**Scopul.** Evaluarea tulburărilor funcționale respiratorii la copiii cu alveolită idiopatică fibrozantă.

**Material și metode.** În studiu au fost incluse datele clinice a 10 copii (8 fete, 2 băieți, vârsta medie  $10,7 \pm 1,7$  ani) cu diagnosticul alveolită idiopatică fibrozantă. Diagnosticul a fost stabilit în baza semnelor clinice de tuse uscată, chinuitoare, dispnee progresivă, acrocianoză în asociere cu tabloul radiologic caracteristic pentru afectare interstițială difuză (aspect imagistic de „sticlă mată”, „lemn înmugurit”, „fagure de miere”), nivelul seric majorat al complexelor imunocirculante, leucocitoză, majorarea VSH. În programul explorativ al fiecărui copil a fost inclusă HRCT pulmonară, care a depistat modificări imagistice caracterizate prin prezența de anomalii reticulare bazale, bilaterale, opacități „în geam mat”, chisturi de tip „fagure de miere”, „sindrom de inel”, îngroșarea septului reticular preponderent bazal subpleural și posterior. Bronșectaziile de tracțiune se vizualizau în unele arii pulmonare, care erau o consecință a proceselor de fibroză.

Explorarea funcției pulmonare s-a efectuat prin cercetări spirometrice la 9 copii cu AFI cu ajutorul spirografului „Autospiro Minato”, Japonia, cu aprecierea parametrilor FVC, FEV<sub>1</sub>, IT, PEF, FEF<sub>25-75</sub>, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>.

Confirmarea diagnosticului de AFI a impus și realizarea unui diagnostic diferențial cu mucoviscidoza, sindroame de imunodeficiență, tuberculoza miliara și astm bronșic prin efectuarea unor cercetări specifice: testul sudorii, test Manthoux, imunograma umorală (IgA, IgG, IgM, IgE), spirometrie cu test farmacodinamic.

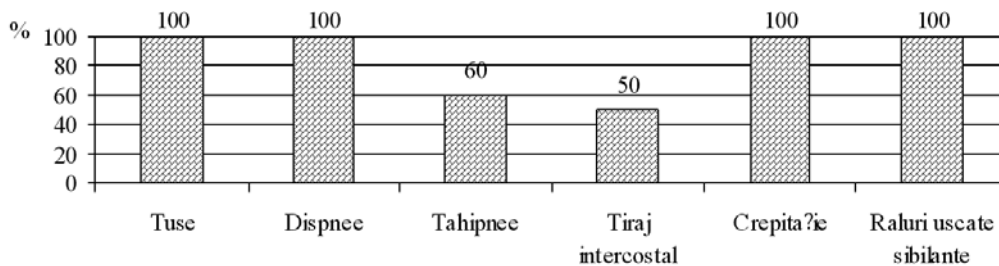


Figura 1. Caracteristica sindroamelor clinice respiratorii la copiii cu alveolită fibrozantă idiopatică

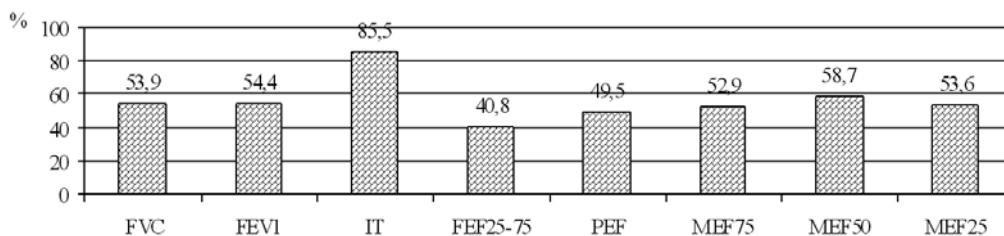


Figura 2. Datele spirometrice la copiii cu alveolită idiopatică fibrozantă

**Rezultate și discuții.** Prezentarea clinică a tuturor copiilor cu alveolită idiopatică fibrozantă a fost marcată de tuse și sindrom de dispnee. Tahipneea a fost apreciată în 60% cazuri de copii, iar respirația accelerată persista perioade importante de timp (1 lună-5 ani). Tirajul intercostal și tirajul toracic au fost prezente la fiecare al doilea copil cu formă progresivă, prin aceste semne se confirma insuficiența respiratorie severă. Examenul stetoacustic a semnalat auscultativ la toți copiii cu AFI crepitație difuză, raluri uscate sibilante difuze (fig. 1).

Semnele de hipoxie cronică se prezentau prin cianoză periorală la 40% copii și hipocratismul digital în 40% cazuri, prin care se confirma o stare de insuficiență respiratorie cu caracteristici cronice. Hipertensiunea pulmonară depistată prin cercetări ecografice ale cordului a fost confirmată în 1/2 cazuri copii cu AFI, la care valoarea presiunii în artera pulmonară atinge valori de  $49.5 \pm 9$  mmHg. Inflamația alveolară cronică și fenomenele de fibroză în țesutul pulmonar generează modificări progresive în sistemul vascular pulmonar, care determină creșterea presiunii în circuitul mic cu hipertensiune pulmonară [10,13].

Evaluarea antropometrică a copiilor cu AFI a constatat prezența frecventă a tulburărilor de creștere: deficit ponderal de gradul I s-a depistat la 50% copii, deficit ponderal de gradul II – în 20% cazuri și doar 1/3 copii aveau o stare de nutriție corespunzătoare vârstei.

Explorarea funcției pulmonare prin spirometrie s-a efectuat la copiii cu alveolită idiopatică în perioada internării în Clinica Pneumologie pe fundal de exacerbare a bolii. Tulburările funcționale respiratorii au fost marcate de o reducere importantă a FVC, cu valori de  $53,92 \pm 7,66\%$  și  $FEV_1 - 54,38 \pm 9,3\%$ , IT –  $85,5 \pm 4,71\%$  prin care se confirmă prezența unor dereglări restrictive severe la copiii cu AIF (fig. 2). Un component patofiziologic important în realizarea alveolitei idiopatice fibrozante este sindromul bronhoobstructiv. Indicele ce caracterizează obiectiv starea funcțională a sistemului bronșic este  $FEF_{25-75}$ , care este considerabil redus –  $40,78 \pm 10,8\%$ , și se atestă în dereglări pronunțate obstructive la copiii cu alveolită idiopatică fibrozantă. O caracteristică specifică a sindromului obstructiv este oferită de indicele spirometric PEF, care prezintă valori relative foarte reduse ( $49,47 \pm 8,9\%$ ), care corespund sindromului bronhoobstructiv sever. Fiecare copil a fost supus testului farmacodinamic cu salbutamol, care a confirmat ireversibilitatea parametrilor specifici sindromului obstructiv, astfel fiind exclus astmul bronșic în cadrul diagnosticului diferențial.

Pentru evaluarea sindromului bronhoobstructiv sunt relevanți și parametrii MEF, care oferă detalii despre tulburări de permeabilitate la diferite niveluri ale arborelui bronșic, indici sensibili pentru diagnosticul sindromului bronhoobstructiv discret ( $MEF_{25}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{75}$ ) care măsoară obstrucția la nivelul bronhiilor mici, medii, mari. Pentru copiii din studiu indicii spirometrici au prezentat valorile:  $MEF_{75} - 52,9 \pm 12,7\%$ ,  $MEF_{50} - 58,68 \pm 15,3\%$ ,  $MEF_{25} - 53,58 \pm 15,9\%$ , care indică o reducere marcantă a permeabilității bronșice

la diferite niveluri ale arborelui bronșic (fig. 2). Rezultatele cercetării funcționale respiratorii la copiii cu AFI au pus în evidență o implicare importantă și a tulburărilor de tip obstructiv în tabloul general al mecanismelor patofiziologice la acești pacienți.

**Concluzii.** Alveolita idiopatică fibrozantă este o afecțiune pulmonară severă, care evoluează cu semne clinice specifice, ca tusea uscată, insuficiența respiratorie severă progresivă, asociată cu tulburări de nutriție, hipocratism digital, hipertensiune pulmonară. Cercetările funcției pulmonare la copiii cu alveolită fibrozantă pulmonară demonstrează prezența dereglărilor restrictive severe asociate cu sindrom obstructiv, tulburări de conductibilitate a bronhiilor.

#### Bibliografie

1. **Allam S. J., Limper A.** Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12(5): 312-316.
2. **Khan Ali Nawaz, Klaus L. Irion:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Last Updated: Oct 04, 2015, p.1 <http://emedicine.medscape.com/article/363273>
3. **Hacking Doug, Smyth Rosalind, et all:** Idiopathic pulmonary fibrosis in infants: good prognosis with conservative management, *Pediatr Pulmonol.* 1997; 37-39
4. **Hagood J.** Children's interstitial lung disease (ChILD), April 26, 2006, p.1 <http://www.emedicine.com/ped/topic 1950>
5. **Hewitt D., Hull D., Jean F.Keeleng** Fibrosing alveolitis in infancy and childhood. *Archives of disease in childhood*, 1977 (52): 22-37
6. **Highland K., Heffner J.** Pleural effusion in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10(5): 390-396
7. **Selman M., Pardo A., Barrera L. et al.** Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 188-198.
8. **Thomas A., Lane K., Phillips J. et al.** Heterozygosity for surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1322-1328.
9. **Zach M.** Interstitial lung disease in children. *ERS Interactive Course on Advanced Paediatric Respiratory Medicine*, Barcelona, Nov. 20-23, 2003 [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)
10. **Авдеева О. Е., Авдеев С. Н.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит. *Пульмонология/Аллергология*, 2002, том 4, № 4, стр. 195
11. **Виноградова Д. Н., Амосов В. И., Илькович М. М.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса// *Пульмонология*. 2003, № 3, с. 54–58.
12. **Лев Н.С., Ружицкая Е.А** Клинические формы интерстициальных болезней лёгких у детей, принципы диагностики// *Трудный пациент* октябрь 2008 с. 16-22
13. **Фещенко Ю.И., Моногарова Н.Е.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит: классификация, эпидемиология, диагностика и лечение, 2005, 115: 18-21.