

# ASISTENȚA MEDICALĂ MULTIDISCIPLINARĂ A COPILULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ

*Rusu Ludmila<sup>1</sup>, Tomacinschii Cristina<sup>3</sup>, Șciuca Svetlana<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, România*

*<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

*Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie,*

*<sup>3</sup>Centrul de Fibroză Chistică și Maladii Rare, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

## **Rezumat.**

Fibroza chistică este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o variabilitate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului. Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția mucoviscidozei, printre care peste 2000 mutații pot cauza o clinică completă de fibroză chistică. Cea mai frecventă și prima mutație, care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți – delF508. Testarea trebuie efectuată pentru fiecare copil care se prezintă cu detresă respiratorie severă asociată cu boli pulmonare cronice, circumstanțe specifice pentru persistența colonizării pulmonare cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, aspect radiologic pulmonar persistent modificat. Se poate suspecta diagnosticul de mucoviscidoză asociat cu manifestări gastro-intestinale și nutriționale comune: ileus meconial, prolaps rectal, insuficiență pancreatică cu malabsorbție și steatoree, pancreatită acută recurentă sau pancreatită cronică, icter neonatal persistent, sindrom de obstrucție intestinal distal, hepatopatie cronică. Diagnosticul de fibroză chistică poate fi determinat în prezența uneia sau mai multor trăsături fenotipice specifice, confirmat prin testul sudorii și/sau testare genetică.

Dat fiind caracterul multisistemic al bolii, abordarea multidisciplinară este extrem de important de realizat, fiind adesea necesară o implicare a pediatrului, care va recunoaște și va stabili diagnosticul cât mai precoce, alături de neonatolog, de pneumolog, medicul ORL, de chirurgul pediatru, cardiolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, genetician și, nu în ultimul rând, consilierea psihologică a pacientului, a familiei/îngrijitorului. Colaborarea face o mare diferență, iar cele mai bune rezultate sunt obținute atunci când o echipă de experți lucrează împreună pentru a avea grijă de acești pacienți.

**Cuvinte cheie:** fibroza chistică, diagnostic, copil

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o variabilitate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului [2]. Fibroza chistică este patologia genetică cu cea mai mică durată a vieții, în rândul populației albe, care, datorită tratamentelor eficiente și a condițiilor optime de trai oferite acestor pacienți, înregistrează o creștere a ratei de viață. Rata mortalității în fibroza chistică variază în funcție de vârstă și este de 1-2% per an global [15].

Fibroza chistică este o afecțiune determinată de singura genă de pe brațul lung al cromozomului 7, care codifică proteina CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția mucoviscidozei, printre care peste 1700 mutații pot cauza o clinică completă de fibroză chistică. Cea mai frecventă și prima mutație care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți –  $\Delta F508$ . Această mutație, în condiție homozigotă, este asociată cu formele cele mai grave de boală. Studiile *in vitro* au demonstrat că aceste mutații întrerup funcția CFTR din cadrul celulelor epiteliale la diferite etape, prin 5 mecanisme majore. Acesta fiind un factor care determină severitatea bolii.

Patogeneza fibrozei chistice este determinată de incapacitatea proteinei defecte de a îndeplini rolul canalului de clor în partea apicală a membranei celulare. În celule are loc dereglarea transportului de ioni [13], cu acumularea ionilor de clor, formați în exces, și a celor de sodiu, ca rezultat se modifică potențialul electric. Odată ajunși în celulă, ionii de sodiu îndeplinesc funcția de pompă, ceea ce provoacă absorbția crescută sporită a apei din spațiul extracelular. Ca rezultat, secrețiile de la nivelul glandelor exocrine vor fi deshidratate, vâscoase, aderente la epiteliile canalelor excretorii și va avea loc o evacuare defectuoasă a acestora, cu alterarea funcției și distrugerea diferitor organe (plămâni, pancreas, ficat, intestin și organe reproducătoare) [1, 10].

Diagnosticul de fibroză chistică se bazează pe simptome clinice specifice și date anamnestice, care se confirmă prin testul sudorii și/sau prin testare genetică moleculară [8].

Testarea trebuie efectuată pentru fiecare copil care se prezintă cu detresă respiratorie severă asociată cu boli pulmonare cronice. Afectarea glandelor de la nivelul membranei mucoase a sistemului respirator duce la obturarea bronhiolilor mici. În arborele bronșic se dezvoltă inflamație cronică, obstrucție bronșică cu valori modificate ale spirometriei, circumstanțe specifice pentru persistența

colonizării pulmonare cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, aspect radiologic pulmonar persistent modificat, cu dezorganizare celulară, bronșiectazii, se instalează hipoxemia, hipertensiunea pulmonară și cord pulmonar [1]. Pentru pacienții cu FC virusurile respiratorii provoacă exacerbări pulmonare cu scăderea funcției pulmonare și risc de moarte. Cauzele predominante ale exacerbărilor respiratorii sunt reprezentate de infecțiile pulmonare bacteriene, însă agenții virali pot duce, de asemenea, la deteriorarea clinică a pacienților cu FC. Exacerbările pulmonare virale în mucoviscidoză sunt asociate cu *virusurile gripale A și B, virusul respirator sincițial, parainfluenza virus tipurile 1 până la 4, Rhinovirus, Metapneumovirus și Adenovirus*. Virusul gripal H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> a avut o morbiditate semnificativă la pacienții cu FC și o deteriorare respiratorie marcată, necesitând uneori ventilație mecanică, dar au fost înregistrate și cazuri de deces. Consecințele secreției anormale la nivelul mucoasei nazale sunt reprezentate de hiperplazia glandelor mucoase, distrofia structurilor ciliare, formarea de polipi și inflamația cronică la nivelul sinusurilor nazale (sinuzită sau etmoidită cronică) [3].

Se poate suspecta diagnosticul de mucoviscidoză asociat cu manifestări gastro-intestinale și nutriționale comune: ileus meconial, prolaps rectal, insuficiență pancreatică cu malabsorbție și steatoree, pancreatită acută recurentă sau pancreatită cronică, icter neonatal persistent, sindrom de obstrucție intestinal distal, hepatopatie cronică clinică, cu modificări biologice, ecografice și/sau evaluare histologică, malnutriție proteino-calorică, rezultând edeme hipoproteinemice, precum și complicații ale deficitului de vitamine liposolubile (hemoragii ale mucoasei sau hemoragii tegumentare, rahitism și cecitate nocturnă) [7]. Îngroșarea secrețiilor pancreatice la făt, adesea duce la obstrucția canalelor excretorii până la nașterea copilului. Ca rezultat, acumularea fermenților pancreatici (lipaza, colipaza, tripsina), duce la autoliza țesutului pancreatic. Deja din prima lună de viață, corpul pancreatic reprezintă o acumulare chistică și fibroză interstițială, de aici și denumirea alternativă a mucoviscidozei – fibroza chistică a pancreasului. Ca urmare a distrucției pancreatice și a eliminării enzimelor digestive se instalează dereglarea proceselor de digestie și absorbție a substanțelor nutritive, în special lipide și proteine, deficitul absorbției acizilor grași esențiali, a vitaminelor liposolubile A, D, E, K [12]. Toate acestea duc la *malnutriție* cu deficit staturo-ponderal, retard în dezvoltarea fizică a copilului. Anomaliile CFTR afectează și epitelul intestinal prin condensarea progresivă a meconiului în segmentele distale ale intestinului subțire, însoțită de ileus meconial (meconiu vâcos, bogat în proteine) [12].

Afectarea hepatobiliară este determinată de obstrucția căilor biliare cu bilă vâscoasă, acumularea pigmentilor biliari (prelungirea icterului neonatal), formarea depozitelor de colagen în țesutul hepatic, distrucții ale canalelor biliare hepatice (stricturi, stenoze), afectarea funcției sistemului biliar extrahepatic (volum redus al bilei, vâscozitate crescută), fibroză hepatică, care poate progresa până la ciroză biliară și hipertensiune portală, cu hemoragii gastro-intestinale. Secreția salivară la pacienții cu fibroză chistică se caracterizează prin vâscozitate sporită, cu niveluri crescute de proteine și ale amilazei salivare [12].

Există și alte manifestări specifice ale fibrozei chistice, cum ar fi alcaloza metabolică hipocloremică, cu deshidratare hiponatriemică, sindromul pseudo-barter. Secrețiile glandelor sudoripare la pacienții cu FC se caracterizează prin creșterea secreției sudorale, care în condiții de temperaturi ambientale ridicate sau în perioade febrile poate produce hipovolemie și chiar șoc circulator. În plus, concentrația electroliților din secreția sudorală este crescută, iar concentrația ionilor de sodiu este mai mare decât cea a clorului (invers decât este normal), care în condiții de temperaturi ridicate poate produce dereglare electrolitică, alcaloză metabolică și expunere la șoc termic. Această funcție anormală a glandelor sudoripare se întâlnește deja la naștere și se menține pe tot parcursul vieții.

La nivelul organelor genitale masculine, defectele CFTR pot determina aplazia congenitală a canalului deferent și infertilitate, iar absența bilaterală a canalelor deferente se traduce prin sterilitate, în timp ce la femei se produce scăderea fertilității – secreții vaginale vâscoase [4].

Diagnosticul de fibroză chistică poate fi determinat în prezența uneia sau mai multor trăsături fenotipice specifice, prin detectarea a două valori anormale ale ionilor de Cl<sup>-</sup> prin testul sudorii sau identificarea variantelor patogene ale genei CFTR [5]. Testul sudorii rămâne standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de fibroză chistică [11].

Rolul clinicianului, după confirmarea diagnosticului de fibroză chistică, continuă prin explorarea funcției fiecărui organ, pentru obținerea unei imagini cât mai cuprinzătoare a stării de sănătate a pacientului și stabilirea unui algoritm terapeutic individual, în baza investigațiilor, pentru a obține cele mai bune rezultate. În funcție de simptomatologia prezentată se va examina în principal sistemul de organe preponderent implicat, alături de explorarea funcției renale, evaluarea dezechilibrului hidro-electrolitic și a tulburărilor acido-bazice, explorarea funcțională a ficatului (cu precădere în cazul pacienților care au nevoie de antibioterapie, medicamentele antibacteriene trebuie alese în funcție de nivelul hepatotoxicității), evaluarea funcției exocrine a pancreasului (cu alegerea dozei

adecvate pentru medicația de substituție pancreatică, în timp ce se cunoaște că malnutriția proteico-calorică are propria contribuție suplimentară la alterarea funcției pulmonare [14]), stabilirea nivelurilor de albuminemie și oligoelemente (calciu, fier, magneziu - au avut o semnificație majoră în managementul terapeutic, cunoscând că o ameliorare precoce a manifestărilor sindromului de malabsorbție va preveni apariția tulburărilor metabolice și hematologice, care au un impact negativ asupra evoluției bolii [6], investigarea funcției pancreasului endocrin este indicată de testul de toleranță la glucoză, în special la pacienți cu antecedente de boli pulmonare prelungite (diagnosticarea precoce a diabetului asociat FC, știind că o întârziere a introducerii a tratamentului antidiabetic va avea ca rezultat ireversibil modificări la nivelul vaselor mici și mari [9]).

Dat fiind caracterul multisistemic al bolii, abordarea multidisciplinară este extrem de important de realizat, fiind adesea necesară o implicare a pediatrului, care va recunoaște și va stabili diagnosticul cât mai precoce, alături de neonatolog, de pneumolog, de medicul ORL, de chirurgul pediatru, cardiolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, chinetoterapeut, genetician și, nu în ultimul rând, consilierea psihologică a pacientului, a familiei/îngrijitorului.

Colaborarea medicilor din specialități cu tangențe pentru fibroza chistică face o mare diferență, iar cele mai bune rezultate dignotico-terapeutice sunt obținute atunci când o echipă de experți lucrează împreună pentru a avea grijă de pacienții cu fibroză chistică din perioada copilăriei și ulterior la vârsta de adult.

## **Bibliografie**

1. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1359-1371
2. Davidson DJ, Porteous DJ. Genetics and pulmonary medicine. 1. The genetics of cystic fibrosis lung disease. *Thorax*, 1998, 53(5):389-397. <https://doi.org/10.1136/thx.53.5.389> PMID: 9708232 PMCID: PMC1745224
3. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 2006, 61(7):627-635. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539> PMID: 16384879 PMCID: PMC2104676
4. de Souza DAS, Fauz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. *Andrology*, 2018, 6(1):127-135. <https://doi.org/10.1111/andr.12450> PMID: 29216686 PMCID: PMC5745269
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC,

- Sosnay PR. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*, 2017, 181(Suppl):S4– S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
6. Jaffé A, Buchdahl R, Bush A, Balfour-Lynn IM. Are annual blood tests in preschool cystic fibrosis patients worthwhile? *Arch Dis Child*, 2020, 87(6):518–520. <https://doi.org/10.1136/adc.87.6.518> PMID: 12456552 PMCID: PMC1755836
  7. John RM, De Dawn L. Respiratory disorders: cystic fibrosis. In: Maaks DG, Starr N, Brady M, Gaylord N, Driessnack M, Duderstadt K (eds). *Burns' pediatric primary care*. 7th edition, Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, 2020, 665–699.
  8. Kulkarni H, Kansra S, Karande S. Cystic fibrosis revisited. *J Postgrad Med*, 2019, 65(4):193–196. [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_263\\_18](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_263_18) PMID: 31169132 PMCID: PMC6813676
  9. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2010, 33(12):2697–2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768> PMID: 21115772 PMCID: PMC2992215
  10. Protocol clinic national „Fibroza Chistică”, Chişinău, 2009
  11. Raina MA, Khan MS, Malik SA, Raina AH, Makhdoomi MJ, Bhat JI, Mudassar S. Assessment of correlation between sweat chloride levels and clinical features of cystic fibrosis patients. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(12):BC01–BC06.
  12. Sciuca S. Conferința națională cu participare internațională. *Mucoviscidoza la copii*, 2008; 4-7
  13. Susanna A McColley, MD, *et al* Cystic fibrosis in 2006, *J US Respiratory Disease* 2006, 21:1-27
  14. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(5):a009746. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009746> PMID: 23637307 PMCID: PMC3633181
  15. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al., 2016, ECFSPR Annual Report 2013.