

ABORDĂRI MULTIDISCIPLINARE ÎN FIBROZA CHISTICĂ LA COPIL

Svetlana Șciuca ^{1,2}, Dorina Efros ^{1,2}, Nelea Buga ^{1,2}, Jana Bernic ^{1,3,4},
Rodica Selevestru ¹, Ludmila Rusu ⁵, Eva Gudumac ^{1,3,4}

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

² Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

³ Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică „Natalia
Gheorghiu”,

⁴ IMSP, Institutul Mamei și Copilului

⁵ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România

Rezumat

Introducere: Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală genetică autosomal recesivă cu afectare multisistemică, caracterizată prin disfuncția canalului CFTR, care determină secreții vâscoase și obstrucția ductelor exocrine. Evoluția bolii implică multiple complicații pulmonare, digestive, hepatobiliare și metabolice, necesitând o abordare multidisciplinară.

Obiective: Evidențierea complexității afectării multisistemice în fibroza chistică pediatrică și importanța intervenției multidisciplinare prin prezentarea unui caz clinic reprezentativ. **Material și metode:** Studiu bazat pe analiza unui caz clinic al unui pacient pediatric diagnosticat cu fibroză chistică cu afectare multiorganică, monitorizat în secția Pneumologie a IMSP IMC, cu evaluarea datelor clinico-anamnestice, rezultatelor investigațiilor paraclinice prelevate din fișa medicală de staționar. **Rezultate:** Investigațiile au evidențiat caracteristicile clinico-paraclinice ale FC cu implicare multisistemică la copil. **Concluzii:** Abordarea multidisciplinară este esențială pentru optimizarea managementului și îmbunătățirea prognosticului în fibroza chistică.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, copil, afectare multisistemică, abordare multidisciplinară

Summary:

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive genetic disease with multisystem involvement, characterized by dysfunction of the CFTR channel, which leads to viscous secretions and

obstruction of the exocrine ducts. The course of the disease involves multiple pulmonary, digestive, hepatobiliary, and metabolic complications, requiring a multidisciplinary approach. **Objectives:** To highlight the complexity of multisystem involvement in pediatric CF and the importance of multidisciplinary intervention through the presentation of a clinical case. **Materials and methods:** A study based on the analysis of a clinical case of a pediatric patient diagnosed with cystic fibrosis with multiorgan involvement, monitored in the Pneumology Department of IMSP IMC, with evaluation of clinical and anamnestic data and the results of paraclinical investigations extracted from the inpatient medical record. **Results:** The investigations revealed the clinical and paraclinical features of cystic fibrosis with multisystem involvement in the child. **Conclusions:** A multidisciplinary approach is essential for optimizing management and improving prognosis in cystic fibrosis.

Keywords: *cystic fibrosis, child, multisystem involvement, multidisciplinary approach*

INTRODUCERE

Fibroza chistică este o boală genetică rară, autosomal recesivă, cauzată de mutații în gena CFTR (reglatorul conductanței transmembranare al fibrozei chistice), responsabilă de producerea unei proteinei, situate în membrana apicală a epitelilor din mai multe organe, inclusiv plămâni, ficat, tractul gastrointestinal și pancreas [1]. Proteina CFTR funcționează ca un canal ionic crucial pentru transportul corect al ionilor și apei prin celulele epiteliale care căptușesc căile respiratorii și alte organe. Proteina produsă de gena CFTR anormală este absentă sau disfuncțională, ceea ce duce la dereglarea transportului de ioni și apă, provocând formarea unor secrete vâscoase în multiple părți ale organismului uman. În consecință, disfuncția CFTR provoacă o boală complexă multiorganică, dar, până în prezent, cea mai mare parte a morbidității și mortalității la persoanele cu fibroză chistică se datorează totuși bolii pulmonare muco-obstructive [1-3].

Descoperirea CFTR în 1989 a permis elucidarea mecanismelor fiziopatologice ale bolii și, mai recent, dezvoltarea de terapii direcționate către CFTR care vizează defectul molecular subiacent [4]. Actualmente, sunt descrise peste 2000 de mutații ale genei CFTR, dintre care aproximativ 700 sunt direct implicate în etiopatogenia și expimarea fenotipică a bolii. Mai mult de 80 % cazuri din totalul persoanelor cu FC au varianta genetică cu

deleția fenilalaninei în poziția 508 (p.Phe508del), alte mutații – 18,33% cazuri și mutații neidentificate – 8,33% cazuri [3-5].

Studiile recente raportează aproape 40.000 de copii și adulți din Statele Unite trăiesc cu fibroză chistică, iar aproximativ 100.000 persoane au fost diagnosticate cu fibroză chistică în 94 de țări din întreaga lume [5,6]. În Republica Moldova se estimează o incidență de 1:1000 – 1:3000 nou-născuți vii [7]. Statisticile diagnostice în fibroza chistică în Moldova raportează 80 de pacienți, atât pacienți pediatrici cât și adulți [7-9].

Un obiectiv greu de imaginat la începuturi, dar în prezent o dovadă a deceniilor de cercetare, inovare și colaborare este faptul că în 2024, vârsta medie de supraviețuire prezisă a pacienților cu fibroză chistică crescut la 65.4 ani, comparativ cu 40.9 ani în 2015 și 50.0 ani în 2020 [5,6].

Au fost identificate peste 700 de variante genetice ale CFTR care cauzează boala [8], fiind grupate în 6 clase în funcție de procesele prin care pot provoca disfuncția proteinei CFTR. Trei clase (I, II, III) au ca rezultat de obicei un CFTR minim sau absent și sunt adesea asociate cu cele mai crescute valori ale clorurii în testul sudorii, boală pulmonară severă și insuficiență pancreatică, în timp ce clasele IV, V și VI sunt asociate cu o anumită funcție reziduală a proteinei CFTR, pot avea un nivel mai scăzut de clorură în testul sudorii și manifestări clinice mai ușoare [8,10,11].

Toate mutațiile duc la scăderea secreției de clorură și, în consecință, la creșterea resorbției de sodiu în spațiul celular. Reabsorbția crescută de sodiu duce la creșterea resorbției de apă și se manifestă prin secreții de mucus mai vâscoase în aproape fiecare sistem de organe afectat, rezultând în patologii de obstrucție. Organele cel mai frecvent afectate includ sinusurile paranazale, plămânii, pancreasul, sistemele biliar și hepatic, intestinale și glandele sudoripare [11,12].

Afecțiunea rinosinusală apare ca rezultat a obstrucției ostiumul sinusal de secretele vâscoase, adesea coexistând și alte procese precum disfuncția ciliară, creșterea mediatorilor inflamatori și creșterea colonizării bacteriene patogene, inclusiv cu *Ps.aeruginosa*. Rezultatul acestui sindrom este afectarea clearance-ului secrețiilor sinuzale, cu apariția sinuzitei cronice și evolutiv - leziuni structurale secundare (polipoză nazală) [12,13].

Boală pulmonară apare ca un efect în cascadă inițiat de obstrucția căilor respiratorii cu mucus vâscos, greu de evacuat. Ca urmare, se creează un mediu optim pentru colonizare bacteriană - *S. aureus*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cepacia*. Local, începe procesul inflamator cu

producerea de IL-8 a neutrofilelor din celulele epiteliale, care funcționează ca un secretagog, crescând secreția de mucus, creând astfel un cerc vicios cu persistența inflamației, infecției și deteriorării structurale – bronșiectazii, atelectazii, emfizem, BPOC [12,14-17].

Manifestările pancreatice ale FC sunt consecința îngroșării secrețiilor care blochează ductele pancreatice și împiedică evacuarea eficientă a enzimelor digestive. Reducerea concentrației de bicarbonat determină scăderea pH-ului chimului, ceea ce inactivează enzimele pancreatice și duce la maldigestie, manifestată prin steatoree, dureri abdominale colicative și malabsorbția nutrienților, în special a vitaminelor A, D, E și K. În plus, poate apărea autodigestia pancreasului, deoarece aceste enzime stagnante vizează țesuturile pancreatice, cauzând pancreatită. În cazurile severe, cronice, aceasta poate duce și la insuficiență pancreatică endocrină. Impactul de durată al acestui spectru de boli imită diabetul de tip 1 [2,12,18].

Vâscozitatea crescută a secrețiilor afectează și sistemul biliar și hepatic, determinând obstrucția canalelor biliare, cu apariția cirozei obstructive și a hiperbilirubinemiei posthepatice. Creșterea presiunii în vena portă favorizează dezvoltarea varicelor esofagiene, splenomegaliei și hipersplenismului, iar patologia vezicii biliare este frecvent asociată, calculii biliari fiind prezenți la aproximativ 15% dintre pacienții cu FC [13,19].

Afectarea intestinală în FC este asociată cu ileus meconial neonatal și obstrucții ulterioare, consecutive deshidratării conținutului intestinal prin disfuncția CFTR și insuficienței pancreatice. Obstrucția cronică determină inflamație, fibroză și stricturi, favorizând recurența episodului obstructiv prin impactare fecală sau invaginație [12,20].

La nivelul glandelor sudoripare, disfuncția CFTR determină imposibilitatea reabsorbției clorurii, cu pierdere secundară de sodiu și apă la suprafața pielii, rezultând transpirație hipersalină patognomonică și risc de deshidratare hiponatremică, mai ales în condiții de temperaturi ridicate. Dincolo de rolul de canal ionic, CFTR participă la complexe multiproteice apicale, contribuind la reglarea transportului transepitelial de ioni și la funcții epiteliale esențiale suplimentare [11-13].

Spectrul manifestărilor clinice în fibroza chistică este extrem de variat, cu implicare multiorganică:

- manifestări pulmonare: bronșită cronică, teste funcționale pulmonare anormale, bronșiectazie, astm atipic, aspergiloză bronhopulmonară alergică și colonizare cu *P. aeruginosa*

- manifestări sinusale: rinosinuzită cronică, secreție postnazală cronică, polipoză nazală și panopacificare a sinusurilor paranazale
- manifestări pancreatice: insuficiență pancreatică, pancreatită recurentă și diabet zaharat cu debut precoce, cu o vârstă medie de 20 de ani
- manifestări hepatobiliare: ciroză biliară focală, colelitiază, fibroză periportală, ciroză hepatică, hipertensiune portală și sângerări variceale
- anifestări musculo-scheletice: cifoscolioză, osteopenie sau osteoporoză și artropatie
- manifestări hematologice: anemie feriprivă sau anemia unei boli cronice care duce la splenomegalie
- manifestări nefro-urinare: nefrolitiază, nefrocalcinoză, hiperoxalurie și hipocitraturie
- manifestări dermatologice: „transpirație sărată”, ipohotă digitală, cianoză și alte afecțiuni -dermatologice datorate malabsorbției, inclusiv ridurile palmei după o scurtă imersie în testul de apă, acrodermatită enteropatică cauzată de deficitul de zinc și dermatită scuamoasă asociată cu deficitul de acizi grași
- probleme de infertilitate: absența canalului deferent la bărbați și îngroșarea mucusului cervical la femei
- anomalii electrolitice: niveluri scăzute de sodiu seric, niveluri scăzute de clorură și potasiu cu posibilă alcaloză metabolică
- boli cardiovasculare: infarct miocardic, insuficiență cardiacă stângă și fibrilație atrială [11-20].

Abordarea diagnostică pentru FC începe cu testul sudorii - standard de aur. În plus, dacă un test este normal, dar pacientul rămâne simptomatic, este indicat un test repetat. Dacă testul sudorii inițial este anormal, este indicat testarea ADN-ului. Dacă se găsesc ≤ 1 mutație *CFTR*, este indicată o analiză extinsă a ADN-ului. Cu toate acestea, descoperirea a 2 mutații legate de fibroza chistică confirmă diagnosticul [6].

În funcție de debutul clinic, pot fi indicate investigații diagnostice suplimentare. O radiografie a cutiei toracice poate ajuta la identificarea hiperinflației, bronșiectaziilor, abceselor sau atelectaziilor. Radiografia sinusală poate demonstra panopacificarea sinusurilor paranazale. Radiologia abdominală poate fi utilă la nou-născuții care prezintă ileus meconial. Lavajul bronhoalveolar relevă de obicei numeroase neutrofile, iar microbiologia este de obicei pozitivă pentru *H.influenza*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas*

aeruginosa, complexul *Burkholderia cepacia*, *E.coli* sau *Klebsiella pneumoniae* [9,21,22].

Testarea funcției pulmonare este un instrument semnificativ pentru evaluarea și monitorizarea stării bolii și a progresiei în fibroza chistică. Spirometria este cel mai frecvent utilizat test al funcției pulmonare și măsoară volumul de aer expirat în timpul unei expirații forțate și complete după o inhalare maximă. Volumul total expirat, cunoscut sub numele de capacitate vitală forțată (CVF), volumul expirat în prima secundă, cunoscut sub numele de volum expirator forțat într-o secundă (VEMS), și raportul acestora (VEMS / CVF) sunt cele mai critice variabile raportate. Aceste valori permit interpretarea stării funcției de ventilație pulmonară [12,22].

De asemenea, utilitate practică au și ecografia abdominală, tomografia computerizată de înaltă rezoluție, RMN [22,23].

Îngrijirea FC s-a limitat mult timp la tratarea simptomelor folosind suport nutrițional, tehnici de curățare a căilor respiratorii și antibiotice pentru a suprima infecția căilor respiratorii. Implementarea pe scară largă a *screening*-ului neonatal pentru fibroza chistică și introducerea unei terapii modulatorie CFTR cu combinație triplă, extrem de eficientă, care are beneficii clinice fără precedent la până la 90% dintre persoanele eligibile genetic cu fibroză chistică, a schimbat fundamental managementul terapeutic și a îmbunătățit prognosticul. Cu toate acestea, persoanele cu FC care nu sunt eligibile pe baza genotipului lor CFTR sau care locuiesc în țări în care nu au acces la această terapie inovatoare rămân cu o nevoie medicală neacoperită ridicată. Pentru acest grup de pacienți actual rămân managementul nutritiv, terapia mucolitică/expectorantă, kinetoterapia respiratorie, antibioterapia adaptată [6,9,20,24].

PREZENTAREA DE CAZ CLINIC

Copilul în vârstă de 13 ani se internează în secția Pneumologie IMSP IMC, în stare **gravă condiționată de insuficiența respiratorie severă (bătăile aripilor nazale**, tiraj supraclavicular, intercostal, subcostal), **sindrom febril** (38,6°C), **sindrom toxic-infectios** (slăbiciune generală, apatie, fatigabilitate, somnolență), **tulburari de nutriție**.

Parametri vitali la internare: **t -37,8°C**, **FR - 36/min**, **FCC – 113/min**, **SpO₂ – 89-90%**.

Acuze: tuse chinuitoare, productivă, cu expectorații abundente, de culoare verde, în cantitate mai mare dimineața; dispnee la efort minim, disconfort

abdominal, crampe abdominale, durere în regiunea epigastrică, inapetență, fatigabilitate, astenie.

Anamneza bolii: copilul este la evidență cu fibroză chistică de la vârsta de 3 luni. Boala a debutat din prima săptămână de viață, cu manifestări pulmonare. Diagnosticul a fost suspectat în baza tabloului clinic: frecvente pneumonii, falimentul creșterii; Testului sudorii: N1- 89; N2- 92; N3- 87,2 μmol/l; Consultul geneticianului – ADN, mutația ΔF508/ΔF508 (homozigot). De atunci, urmează tratament în staționar în perioadele de acutizare, care sunt tot mai frecvente. Ambulator pe tratament substitutiv cu fermente pancreatice, colestina inhalator, tratament antibacterian oral.

Anamneza vieții: sarcina a IV (I sarcina – avort 3 sapt, II copil – nascut mort la 3 luni, III- fetita 15 ani purtator sanatos) cu evolutie satisfăcătoare. Nașterea a III-a, la termen, natural, prezentare pelvina, cu masa la naștere 2700gr; Alimentația naturala 1 luna, apoi artificial – Similac. Vaccinat conform calendarului (individual) cu întârziere, incomplet.

Anamneza patologică: copil frecvent bolnav cu frecvente internări în staționar pe motivul: acutizării proceselor infecțioase bronhopulmonare cu germeni gram (-), polirezistenți; tulburărilor cronice de nutriție.

Anamneza alergologică: Ceftriaxon (reacție anafilactică), alimente rosii (urticarie acută).

Anamneza eredocolaterală: agravată.

Dezvoltarea fizică: masa 25 kg (<P1, -4.84z), talia - 143 cm (<P1, -2.69z), deficit ponderal – 44%, IMC 12.2 (<P1, -4.48z). Curba IMC – cu deficit staturo-ponderal sever în declin continuu. IP-0,55 (Malnutriție gr.III); IN-0,74 (Malnutriție gr.II). IS-0,72 (Deficit statural gr.II)

Dezvoltarea sexuală: menstruația lipsește. Organele sexuale întârzie în dezvoltare.

Starea obiectivă: Starea generală a copilului este gravă. Atitudinea pozitivă. Conștiința clară. Somnul - neliniștit, se trezește noaptea din cauza tusei. Pofta de mâncare scăzută. Tegumentele palide, subțiri, uscate, turgorul diminuat. Părul este fragil. Degete hipocratice. Mucoasele roze, limba saburată, cu depuneri albicioase preponderant pe rădăcina limbii. Mucoasa faringiană roz pală, fără alte particularități. Ganglionii limfatici - mobili, neaderenți la țesuturile adiacente, indolori la palpare. Țesutul adipos subcutanat - distribuit uniform, redus difuz, plica - 0,3-0,4 cm. Edeme absente. Sistemul muscular - tonusul muscular scăzut. Deformarea cutiei toracice - torace în “carenă”.

Sistemul respirator: Inspecția – respirație cu implicarea musculaturii auxiliare. Respirație de tip toraco-abdominală, aritmică. Palpația - cutia toracică elastică. Freamătul vocal accentuat bilateral. Percuția – submatitate bilaterală difuză. Auscultația - murmur vezicular diminuat, bilateral, difuz; raluri buloase bilateral, difuze.

Sistemul cardio-vascular: Palpație - șocul apexian - spațiul V i/costal stîng, cu 1,5 cm lateral de linia medioclaviculară stîngă. Percuția Limitele matității relative cardiace deplasate în dreapta. Auscultație - Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Suflu sistolic la apex.

Sistemul digestiv: Inspecția - abdomenul simetric; Palparea superficială – abdomenul balonat, nedureros. Palpare profundă - durere în regiunea inghinală bilateral. Semnul Kehr, Murphy - pozitive. Semnul Ortner - slab pozitiv. Ficatul – limita inf cu 0,5 cm mai jos de rebordul costal, elastic, cu suprafața netedă. Marginea ficatului ascutita, sensibilă la palpare. Splina – nu se determină palpator. Scaunul 2-3 ori/zi, periodic gras.

Sistemul nefro-urinar: diureza diurnă - 5-6 ori, culoare galbenă, transparent. Semnul Giordano - negativ bilateral.

Sistemul neurologic: dezvoltarea psihică este conform vârstei. Pacienta se orientează în spațiu și timp. Răspunde adecvat.

Date paraclinice

Hemoleucograma: sindrom anemic (Hb 101 g/L, Er 3.4×10^{12} /L, Ht 32.8%, leucocitoză 24.7×10^9 /L cu deviere spre stînga (nesegmentate 15%); trombocite 338×10^9 /L; VSH 20 mm/h.

Proteina C-reactivă pozitivă 48.

Biochimismul sîngelui: Fosfataza alcalină 488 U/L, Proteina totală 86 g/L, Fierul seric 5.2mmol/L

Coagulograma: Fibrinogen 4.8 g/L, Indicele protrombinic 74%

Imunograma; IgA 2.9 mg/mL, IgM 3.3 mg/mL, IgG 19.7 mg/mL, IgE 84.4 IU/mL;

Teste serologice: Ac anti *Aspergillus fumigatus* Ig A, M, G – 1/360 Ku/l (norma < 1/80), Ac anti *Aspergillus fumigatus* Ig E – < 0,1 Ku/l (norma < 0,35)

Analiza generală a urinei: galbenă, tulbure, reacția bazică, proteine negativ, fosfați ++++

Examen coprologic: oformat, cafeniu, fibre musculare fara stiatie moderate, acizi grasi puțin, grasime neutră puțin, celuloza digerabila moderat, protozoare negativ, bacterii ++. (pe fundal de enzimoterapie)

Elastaza în materii fecale – 15 mmol/l (norma > 200)

Bacteriologia sputei, Staph.aureus 10⁶, *Candida albicans* 10³

Spirometrie standard: FVC-28%, FEV1-28%, PEF-40%, FEV1/FVC-109%, MEF75-39%, MEF50-27%, MEF25-21%; după test: FVC-33%, FEV1-29%, PEF-56%, FEV1/FVC-98%, MEF75-41%, MEF-50-31%, MEF25-15%.

Concluzie: Dereglari de ventilatie pulmonara cu forma restrictiva gr III (FVC sa ridicat la 5%).

ECG: Ritm sinusal, neregulat. FCC 60b/min. AEC - verticala. Bloc partial prin ram. dreapta a f. His.

USG org. abdominale: Ficatul LD - 116mm, LS - 44mm, VP - 4mm. Contur regulat. Parenhim omogen. Ecogenitatea crescută. V/biliară - 78 x 22mm. Inflexiune piriform. În stomac și duoden puțin lichid. Pancreas. 9x8x12mm. Contur regulat. Parenhim omogen. Ecogenitatea crescută vădit. Splina 87mm. Lichid liber in abdomen nu se vizualizeaza.

ECO cardiaca: Cavitatile cordului nu-s dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS – în limitele normei. HTP usoara (PSAP 36 mmHg). Insuficiența v. tricuspida gr. I. Insuficiența v. pulmonara gr. I.

Rx cutiei toracei: Proces cronic bronhopulmonar. Fibroza chistică. Bronhopneumonie bilaterală polisegmentară. Sindrom obstructiv (*figura 1*).

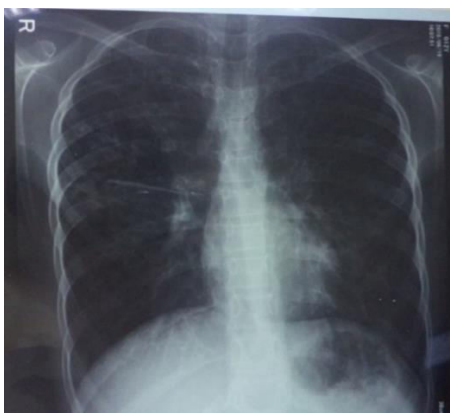


Figura 1. Radiografia cutiei toracei

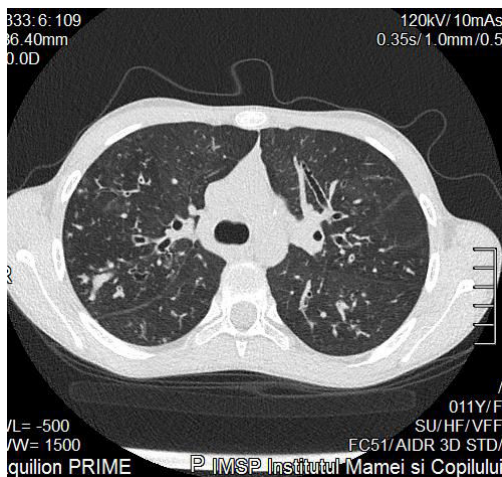


Figura 4. CT cutiei toracice

CT pulmonar: Date imagistice CT sugestive pentru modificari bronho-pulmonare in cadrul fibrozei chistice in exacerbare, asociata cu bronsiolita. Lipodistrofie a pancreasului de grad avansat (figura 2).

Consultul gastrologului: Hepatită asociată fibrozei chistice cu sdr. colestatic. Pancreatita cronică cu dereglarea funcției exocrine. Lipodistrofia pancreasului. Boala de reflux gastro-esofagian. Gastro-duodenita cronică în remisie incompletă. Malnutriție protein-calorică.

Consultul chirurgului: date pentru afecțiune acută abdominală nu se confirmă, consult repetat cu AGS și AGU. Consultul ginecologului. USG organelor interne.

Consultul ginecologului: Pubertate întârziată cauzată de patologia de bază.

USG organelor genitale fără schimbări patologice. Patologie ginecologică acută nu se depistează.

Consultația cardiologului: HTP ușoară PSAP 36 mm.

Diagnostic clinic: Fibroza chistică forma mixtă, evoluția severă, acutizare. Infecție pulmonară mixtă cronică (*S. aureus*, *Aspergillus fumigatus*; *Candida albicans*). Bronsiectazii cilindrice, varicoase bilaterale difuze. Insuficiența respiratorie cronică - gr. II. HTP ușoară PSAP 36 mm. Insuficiență pancreatică exocrină severă. Hepatopatie asociată fibrozei chistice cu sindrom colestatic. Malnutriția protein-energetică gravă. Anemie carențială gr. I.

Particularitățile cazului

Cazul clinic evidențiază un copil de 13 ani cu fibroză chistică diagnosticată din prima săptămână de viață, cu evoluție severă și exacerbări multiple, condiționată de insuficiență respiratorie, bronșiectazii difuze bilaterale, infecții pulmonare recurente cu germeni multirezistenți și afectare exocrină pancreatică severă. Se remarcă malnutriție protein-calorică severă, întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală și sexuală, precum și hepatopatie asociată fibrozei chistice cu sindrom colestatic. Managementul necesită o abordare multidisciplinară complexă, incluzând specialiști din domeniul pneumologie, gastroenterologie, cardiologie, genetică, kinetoterapie și nutriție.

CONCLUZII

1. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală ereditară în pediatrie, iar implementarea *screening*-ului neonatal la FC ar facilita un diagnostic precoce al fibrozei chistice.
2. Fibroza chistică reprezintă o patologie complexă care necesită o abordare structurată, monitorizare continuă și intervenție multidisciplinară. Colaborarea dintre specialiști contribuie la diagnostic precoce, tratament exhaustiv personalizat și prevenirea complicațiilor.
3. Abordarea integrată și holistică îmbunătățește semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacientului pediatric.

BIBLIOGRAFIE

1. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. JAMA. 2023;329(21):1859–1871. doi:10.1001/jama.2023.8120
2. Sankari A, Sharma S. Cystic Fibrosis. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>
3. Fraser-Pitt, D., O'Neil, D. Cystic fibrosis - a multiorgan protein misfolding disease. Future science OA, 2015, 1(2), FSO57. <https://doi.org/10.4155/fso.15.57>
4. Scotet V, Carine L'Hostis C, Claude Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. Genes 2020;11:589.
5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2024 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. ©2020 Cystic Fibrosis Foundation.

6. Jonathan Guo, Anna Garratt, Andrew Hill. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2022, 21(3), 456-462. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.
7. Tomacinschii C., Turcu A., Jivalcovschi A., Rusu L., Barbova N., Selevestru R., Sciuca S. The main characteristics of cystic fibrosis patients from the Republic of Moldova. In: *J. Cystic Fibrosis*, 2025, vol. 24, suppl.1, p.S189-190. ISSN: 1569-1993. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2025.03.1266>
8. Sciuca S., O.Turcu, H.G.Posselt, P.Fergelot, S.Hedtfeld, SLabatut, C.Oberkanins, H.Pühringer, M-P.Reboul, B.Tümmmler. CFTR mutations of patients with cystic fibrosis from Republic of Moldova. *Moldavian Jurnal of Health Sciences*, 2015,vol.5, N3, p.27-30
9. Șciuca, S., Balanetchi, L., Selevestru, R. Fibroza chistică. În: *Compendiu de boli rare*. Chișinău: Impresum, 2020, pp. 221-244. ISBN 978-9975-3426-6-7
10. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. În: *Mol Biol Cell*. 2016; 27(3): 424-433. doi:10.1091/mbc.E14-04-0935
11. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015; 16, pp. 45–56. doi: 10.1038/nrg3849.
12. Balanetchi, L., Gudumac, E., Selevestru, R., Șciuca, S. Fibroza chistică–afectare multisistemică cu evaluări diagnostice complexe. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022, 64(1), 44-49.
13. Procianoy EDFA, de Abreu E Silva FA, Maróstica PJC, Quinton PM. Chloride Conductance, Nasal Potential Difference and Cystic Fibrosis Pathophysiology. *Lung*. 2020;198(1):151-156. doi:10.1007/s00408-019-00293-6
14. Șciuca, S., ș.a. The influence of genetics and infection on pulmonary phenotypes in patients with cystic fibrosis. In: *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2018, nr. 2, pp. 20-27. ISSN 2587-3210.
15. Efros D., Selevestru R., Rusu L., Buga N., Șciuca S. Impactul genotipului delF508/delF508 asupra evoluției fibrozei chistice cu debut precoce In: *Culegerea de lucrări a Conferinței cu participare internațională consacrată 110 ani Academician Natalia Gheorghiu „Maladiile congenitale și afecțiunile chirurgicale la copii. Probleme.Perspective”*, 2025, p.227-234
16. Balanetchi L., Selevestru R., Cotorobai M., Rotaru-Cojocari D., Tomacinschi C., Barbova N., Gudumac E., Sciuca S. Impact of *Aspergillus fumigatus* infection on lung function in children with cystic fibrosis In.: *European Resiratory Jurnal*, 2021, Vol.58, Issue Suppl.65, Annual Congress European Respiratory Society, PP2154, p.259. ISSN 0903-1936
17. Palii, I., Rodoman, I., Palega, D., Pirtu, L., & Sciuca, S. Pulmonary Hypertension in Children-New Insights of Diagnosis and Management. *Romanian Journal of Cardiology*, 2021 Vol, 31(4).

18. Sciuca, S., Chiriac, A., Covașev, S., Bondareva, X., Balanetchi, L. Cystic fibrosis-related diabetes in adolescents. *Pneumologia*, 2017, 66(3), 152-154.
19. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529-13549. doi:10.3390/ijms150813529
20. Selevestru, R., ș.a. Statusul nutrițional și funcția respiratorie la copiii cu fibroză chistică. În: *Buletin de Perinatologie*, 2018, nr. 5, pp. 21-25. ISSN 1810-5289.
21. Fuhrer M, Zampoli M, Abriel H. Diagnosing cystic fibrosis in low- and middle-income countries: challenges and strategies. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):482. Published 2024 Dec 20. doi:10.1186/s13023-024-03506-1
22. Molodiuc, V., Turcu, O., & Șciuca, S. Bronșiectaziile la copii cu fibroza chistică. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2021, 13(5), 271-275.
23. Balanetchi, L., Sciuca, S., Crivceanschi, M., Grigore, C., Cotoman, A., Crivceanschi, E. Applicative value of chest HRCT for bronchiectasis evaluating in pulmonary infection with pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. În: *European Respiratory Journal*, 2016, nr.48(60): PA3814; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA3814>
24. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6