



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

**CULEGEREA DE LUCRĂRI A
CONFERINȚEI CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**

„ACTUALITĂȚI ÎN PNEUMOLOGIA COPILULUI”

22 iunie 2023

**SALA SENATULUI,
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**



Chișinău 2023

Comitet organizatoric

Președinte:

Svetlana Șciuca, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Republica Moldova)

Co-președinte:

Goncharuk Serghey, șef Catedra Imunologie Clinică, Genetică și Biologie Medicală, profesor, dr.șt.med., Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina,

Secretar:

Rodica Selevestru – asistent univ., dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii:

Alina Danila, asistent univ., dr.șt.med., Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Ianoș Adam, asistent univ., dr.șt.med. Departamentul Pediatrie USMF "Nicolae Testemițanu"

Cristina Tomacinschii, USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Mamei și Copilului, (Chișinău)

Aliona Cotoman, doctorand Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

Comitetul științific

Președinte:

Eva Gudumac, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Vice-președinte:

Ioana Ciucă, conf. univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, medic coordonator Pneumologie Pediatrică, Clinica II Pediatrie Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara, Romania

Secretar:

Cristina Tomacinschii, USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Mamei și Copilului

Membrii:

Ina Pali, prof. univ., dr.hab.șt.med, Șef Clinică Pediatrie și Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului

Olga Tagadiuc, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Catedră biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Mihaela Bataneanț, Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania

Diana Rotaru-Cojocari, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

„Actualități în pneumologia copilului”, conferință cu participare internațională (2023; Chișinău). Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”, 22 iunie 2023 / comitetul științific: Eva Gudumac (președinte) [et al.]. – Chișinău: [S. n.], 2023 (CEP *Medicina*). – 148 p.: fig., tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. – Rez.: lb. engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-82-328-9 (PDF).

616.2-053.2(082)

A 16

Conferință cu participare internațională
Actualități în pneumologia copilului
22 iunie 2023
Sala Senatului USMF

Cuvânt de salut

Emil Ceban – Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, dr.hab.șt.med, prof. univ., membru corespondent al Academiei de Științe din Moldova

Stanislav Groppa - Prorector pe activitate de cercetare, Academician al AȘM, dr.hab.șt.med., profesor universitar, Șef Catedră Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Eva Gudumac – Director Centrul Național Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, acad., prof. univ., dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie, Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Goncharuk Serghey, șef Catedra Imunologie Clinică, Genetică și Biologie Medicală, profesor, dr.șt.med., Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina,

Svetlana Șciuca – șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof. univ., dr.hab.șt.med., membru corespondent al Academiei de Științe din Moldova

I sesiune. Maladii acute ale sistemului respirator la copii – interferențe diagnostico-terapeutice
Moderatori:

- **Eva Gudumac** academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Goncharuk Serghey** – șef Catedra Imunologie Clinică, Genetică și Biologie Medicală, profesor, dr.șt.med., Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina
- **Svetlana Șciuca** – șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof.univ., dr.hab.șt.med., membru corespondent al Academiei de Științe din Moldova

1. **Manifestări bronhopulmonare evolutive în infecția COVID-19 la copii** – **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, **Corina Conica** – doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (30 min)
2. **Complicații pulmonare și pleurale în pneumonii la copii – riscuri și soluții** – **Eva Gudumac**, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med., **Alina Danila**, asistent univ., dr.șt.med., Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” (20 min)
3. **Sindromul bronhoobstructiv la copii – abordare diagnostică și terapeutică** – **Ioana Ciucă**, conf. univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, medic coordonator Pneumologie Pediatrică, Clinica II Pediatrie Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara, Romania (20 min)
4. **Tratamentul sindromului bronhoobstructiv la copii** – **Goncharuk S.F.**, șef Catedra Imunologie Clinică, Genetică și Biologie Medicală, profesor, dr.șt.med., Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina (30 min)
5. **Corpuri străine în căile respiratorii la copii – tehnici bronhoscopice de diagnostic** – **Victor Rascov**, Șef Secție Endoscopie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, **Diana Rotaru-Cojocari**, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
6. **Pneumonia în erorile congenitale ale sistemului imun la copii** – **Cristina Tomacinschi**, doctorand Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu" (10 min)
7. **Imunodeficiențe primare și infecțiile pulmonare la copii** – **Mihaela Bataneanț**, Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania (20 min)

II sesiune. Afecțiuni recurente și cronice bronhopulmonare la copii – abordări diagnosticoterapeutice diferențiate

Moderatori:

- **Svetlana Șciuca** - șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof. univ., dr.hab.șt.med.
- **Olga Tagadiuc** profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Catedră biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Ina Palii** - prof. univ., dr.hab.șt.med, Șef Clinică Cardiologie și Pediatrie, Institutul Mamei și Copilului

1. **Sindromul de tuse cronică la copil – viziuni noi și terapii contemporane** – **Svetlana Șciuca**, prof. univ., dr.hab.șt.med, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” (30 min)
2. **Stresul oxidativ la copii cu displazie bronhopulmonară** – **Mariana Ceahlău**, doctorand, **Olga Tagadiuc**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Catedră biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” (20 min)
3. **Displaziile bronho-pulmonare la copii – repere diagnostice imagistice** – **Aliona Cotoman**, doctorand Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” (20 min)
4. **Sindromul de tuse recurentă la copii cu boala de reflux gastro-esofagiană** – **Ianoș Adam**, asistent univ., dr.șt.med. Departamentul Pediatrie USMF "Nicolae Testemițanu" (20 min)
5. **Fibroza chistică la copii – afectarea pulmonară prin prisma statutului funcțional respirator** – **Balanțechi Ludmila**, doctorand, medic rezident Spitalul Clinic de Urgență pentru copii, UMF „Iuliu Hatieganu”, Cluj Napoca, România, (20 min)
6. **Terapia prin nebulizare în pneumologia pediatrică** – **Goncharuk Sergey**, șef Catedră Imunologie Clinică, Genetică și Biologie Medicală, profesor, dr.șt.med., Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina (20 min)
7. **Anomalii bronhopulmonare la copii** – **Alina Danila**, asistent univ., dr.șt.med., **Eva Gudumac**, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med., Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF "Nicolae Testemițanu" (20 min)
8. **Malformații combinate bronho-vasculare la copii** – **Elena Mândru**, medic rezident pediatru, **Rodica Selevestru**, asistent univ., dr.șt.med., **Svetlana Șciuca**, prof. univ., dr.hab.șt.med, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, **Ina Palii**, prof. univ., dr.hab.șt.med, Șef Clinică Cardiologie și Pediatrie, Institutul Mamei și Copilului (20 min)
9. **Tumori mediastinale la copii** – **Rodica Golban**, Secția oncohematologie pediatrică, Institutul de Oncologie, **Marin Crangaci**, medic rezident, USMF "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova (20 min)

Discuții. Întrebări.

Cuprins

MANIFESTĂRI BRONHOPULMONARE EVOLUTIVE ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII.....	7
Svetlana Șciuca.....	7
COMPLICAȚII PULMONARE ȘI PLEURALE ÎN PNEUMONII LA COPII – RISCURI ȘI SOLUȚII	14
Eva Gudumac, Alina Danila, Elena Mîndru, Mariana Ciochina, Valeria Prutean, Svetlana Șciuca.....	14
WHEEZINGUL LA COPIL – 21 ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ	21
Ioana Ciucă.....	21
ЛЕЧЕНИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ.....	26
Гончарук Сергей	26
CORPII STRĂINI ÎN CĂILE RESPIRATORII LA COPII – 32 TEHNICI BRONHOSCOPICE DE DIAGNOSTIC.....	32
Victor Rascov, Diana Rotaru-Cojocari, Liviu Baciuc, Svetlana Șciuca	32
PNEUMONIA ÎN ERORILE ÎNNĂSCUTE ALE SISTEMULUI IMUN.....	40
Cristina Tomacinschii, Svetlana Șciuca.....	40
SINDROMUL DE TUSE CRONICĂ LA COPIL – VIZIUNI NOI ȘI TERAPII CONTEMPORANE	44
Svetlana Șciuca.....	44
STRESUL OXIDATIV LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ	56
Mariana Ceahlau, Olga Tagadiuc, Svetlana Șciuca.....	56
SINDROMUL DE TUSE RECURENTĂ LA COPIII CU BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN	68
Ianoș Adam, Consuela Adam, Svetlana Șciuca.....	68
FIBROZA CHISTICĂ LA COPII – AFECTAREA PULMONARĂ PRIN PRISMA INFECȚIILOR RESPIRATORII.....	78
Balanețchi Ludmila.....	78
MALFORMAȚIILE COMBinate BRONHO-VASCULARE LA COPII.....	89
Svetlana Șciuca, Ina Palii, Elena Mîndru, Rodica Selevestru, Artur Makstutis.....	89
TUMORI MEDIASTINALE LA COPII.....	95
Golban Rodica, Dediu Luminița, Crangaci Marin	95
CÂND AMIGDALITA PULTACEE ESTE SUGESTIVĂ DE IMUNODEFICIENȚĂ?.....	108
Mihaela Bătăneanț.....	108
SINDROM FEBRIL RECURENT CU HIPOGAMAGLOBULINEMIE ȘI FENOTIP DOWNIAN - PREZENTARE A 2 CAZURI	109
Mihaela Bătăneanț.....	109
COMPLICAȚII RESPIRATORII ÎN INFECȚIA SARS-COV-2 LA COPII.....	110
Svetlana Șciuca, Corina Conica, Selevestru Rodica, Nina Braniște	110
IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19 ASUPRA AFECTĂRII PULMONARE LA COPILUL CU FIBROZĂ CHISTICĂ.....	116
Balanețchi Ludmila, Șciuca Svetlana	116

DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPILUL PREMATUR ȘI IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19	123
Svetlana Șciuca, Angelina Balan, Aliona Cotoman, Corina Conica, Mariana Ceahlău, Tatiana Spînu.....	123
INFECȚIA COVID-19 LA COPILUL IMUNOCOMPROMIS	130
Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinschi, Corina Conica	130
POLIMORFISMUL MANIFESTĂRILOR CLINICE LA UN COPIL CU IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ COMBINATĂ..	135
Svetlana Șciuca, Zinaida Ceban, Cristina Tomacinschi, Diana Cojocari, Guitu Marina, Elena Papadie	135
ETIOLOGIA EXUDATULUI BRONȘIC LA COPIII CU MALADII CRONICE BRONHOPULMONARE COMPLICATE CU <i>ASPERGILUS FUMIGATUS</i>	143
Selevestru Rodica, Lungu Maria, Dorosevici Nadejda, Marina Ala, Ceban Ana, Conica Corina, Șciuca Svetlana.....	143

MANIFESTĂRI BRONHOPULMONARE EVOLUTIVE ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII

Svetlana Șciuca^{1,2} profesor universitar, dr.hab.șt.med., membru corespondent AȘM

Corina Conica^{1,2} medic rezident pediateru, student doctorand Departament Pediatrie

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

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

EVOLUTIONARY BRONCHOPULMONARY MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH COVID-19 INFECTION

Șciuca Svetlana^{1,2}, university professor, Ph.D. Conica Corina¹, resident pediatrician, sPhD.

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Clinic of Pulmonology, Department of Pediatrics, Chisinau, Republic of Moldova

²IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Introduction: In the assessment of bronchopulmonary complications from the COVID-19 infection, the imaging methods are of choice, and the gold standard is HRCT (high-resolution computed tomography).

Aim: assessment of the volume, location and type of bronchopulmonary damage by imaging techniques (HRCT) in children at the evolutionary stages of the COVID-19 infection.

Material and methods: The research is a descriptive study of 88 children, aged 0-17 years, admitted to the Pneumology Clinic, between March 2021 and December 2022. All children were examined by chest CT.

Results: According to the imaging data, 60 children (68.2%:95%CI 58.54-76.51) had pulmonary pathological changes, and 28 children (31.8%:95%CI 23.49-41.46) a normal lung appearance was confirmed. The highest proportion according to age was infants, with CT changes in 45,3%:95%CI 35.9-52.96. The fibrotic pattern of different degrees, was found in 35% of children. Areas of lung tissue consolidation had an impressive prevalence of 71%. The "ground glass" type changes suggestive of lung damage in COVID-19 infection were present in 9 children. Solitary, as well as multiple air bubbles up to 1cm in size were in 7.54% of cases.

Conclusions: The COVID-19 infection is not only an acute infection, but is a complex entity with post-infection complications and long-lasting effects, especially pulmonary ones. Children are predisposed to develop lung changes post COVID-19 with a higher proportion of infants. Pulmonary fibrotic changes were attested in 35%.

Keywords: Children, COVID-19, imaging, HRCT

Introducere

Pandemia cu o durată de mai bine de 3 ani, cauzată de virusul SARS-CoV-2, va rămâne în istoria contemporană ca una din cele mai devastatoare și dramatice. Impactul global al infecției și-a lăsat amprenta în toate domeniile. Conform ultimelor date OMS pe luna iunie 2023, s-au înregistrat peste 765 de milioane de cazuri confirmate de infecția COVID-19 și peste 6,9 milioane de decese [6]. În data de 5 mai 2023, Directorul General OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, a declarat „cu mare speranță” încetarea COVID-19 ca urgență de sănătate publică, subliniind că aceasta nu înseamnă că boala nu mai este o amenințare globală. OMS a elaborat un plan strategic pe următorii 3 ani, unul dintre punctele căruia presupune prevenirea, diagnosticarea și tratarea COVID-19 pentru a reduce mortalitatea, morbiditatea și sechelele pe termen lung.

În comparație cu adulții, copiii sunt afectați mai puțin de virusul SARS-CoV-2, suportă boala în forme mai ușoare [13]. Studiind datele Academiei Americane de Pediatrie, la 11 mai 2023, s-a raportat că aproape 15,6 milioane de copii din USA au fost testați pozitiv pentru COVID-19 de la debutul pandemiei, conform rapoartelor de stat disponibile [3]. Datele globale referitor numărului de cazuri confirmate și decese la copii cu infecția COVID-19 sunt limitate. UNICEF a efectuat un studiu cu o bază de date colectată din 118 țări. Conform acestui studiu, au fost confirmate 75 282 861 de cazuri a infecției COVID-19 de la începutul pandemiei, în rândul copiilor, de la 0 la 18 ani [4].

Cu toate acestea, complicațiile bronhopulmonare pot apărea chiar și în cazuri de infecție asimptomatică sau de formă ușoară [2]. Metodele diagnostice imagistice contemporane de înaltă sensibilitate cum este CT pulmonar, permit a stabili gradul afectării pulmonare, volumul și sechelele apărute în urma suportării infecției COVID-19. Consecințele infecției COVID-19 în termen lung sunt la etapa cercetării. Pneumonia în infecția COVID-19 poate duce la apariția în termen lung a fibrozei pulmonare, bronșiectaziilor [14]. Astfel, este importantă monitorizarea în timp a pacienților cu COVID-19 pentru a evalua progresia către boala pulmonară fibrotică ireversibilă și impactul acesteia asupra simptomelor respiratorii, a calității vieții și a mortalității [10]. O dată declanșată, fibroza pulmonară lasă sechele îngrijorătoare în rândul copiilor, întrucât se dezvoltă distorsiuni arhitecturale

pulmonare și disfuncție pulmonară ireversibilă [1]. Luând în considerație că apariția sechelelor este imprevizibilă, infecția COVID-19 necesită monitorizare continuă în cadrul populației pediatrice.

Scopul studiului a constat în aprecierea volumului, localizării și tipului afectării bronhopulmonare prin tehnici imagistice (HRCT) la copii la etapele evolutive a infecției COVID-19.

Materiale și metode

A fost elaborat un studiu descriptiv, retrospectiv și prospectiv, care a inclus 88 de copii internați în Clinica Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova, în perioada martie 2021- decembrie 2022. Vârsta copiilor din studiu a variat de la 0 la 17 ani. Copii au fost selectați conform unor criterii de includere, cum ar fi confirmarea infecției COVID-19 prin reacția de polimerizare în lanț sau AG SARS-CoV-2 conform PCN Nr.371, forma bolii moderată sau severă. Un punct important de excludere a fost prezența unor anomalii congenitale sau ereditare.

Eșantionul de studiu a fost examinat cu ajutorul Tomografiei Computerizate a cutiei toracice. Pentru această procedură a fost folosit aparatul Toshiba Aquilion PRIME 80. În urma evaluării peliculelor CT pulmonară, eşantionul de studiu a fost divizat în 2 grupe în dependență de prezența sau absența modificărilor. Vârsta și sexul au fost criterii după care au fost cercetate cele 2 grupuri de copii. Modificările imagistice au fost clasificate în funcție de tipul și mărimea leziunii.

Pentru procesarea datelor și analiza lor statistică a fost folosită programa Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22

Rezultate și discuții

Copii incluși în studiu, cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani, au fost examinați prin CT toracică la diferite intervale de timp după suportarea infecției COVID-19, în mediu la $2,34 \pm 0,32$ luni după suportarea infecției. Din toți copiii, 50 (56,81%) au fost examinați prin CT pulmonar la o lună după perioada acută. Conform unei meta-analize bazată pe cercetarea a 39 de studii cu participare a 850 de copii, s-au identificat modificări imagistice la CT pulmonar în 73,5% de cazuri [9]. Acest lucru corelează și cu datele proprii. Schimbări patologice pulmonare la CT s-au atestat la 60 copii (68,2%:95%CI 58,54-76,51), iar la 28 copii (31,8%:95%CI 23,49-41,46) a fost confirmat un aspect normal pulmonar.

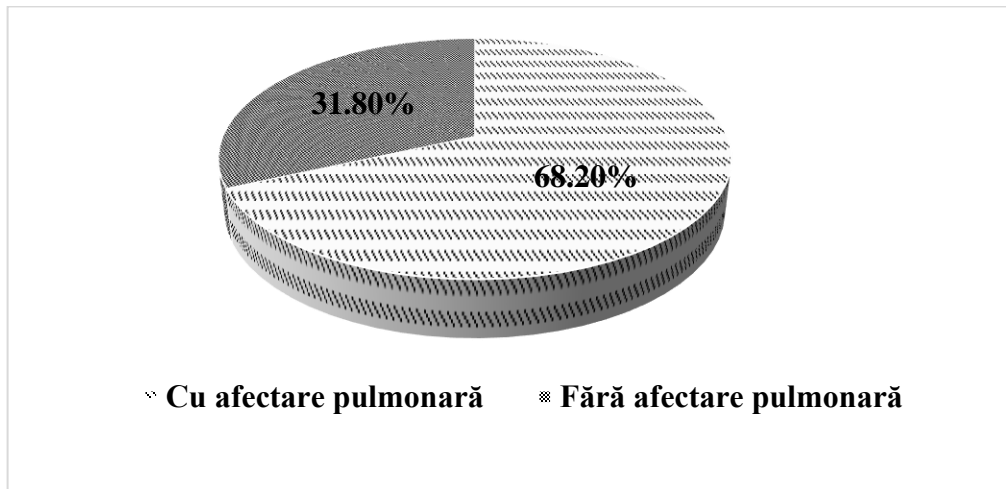


Figura 1. Repartizarea copiilor conform datelor CT toracic la etapele post-COVID-19

Infecția COVID-19 afectează orice vârstă și sex [8]. Conform datelor din literatură, în populația pediatrică se atestă o afectare mai frecventă a copiilor sub 5 ani cu virusul SARS-CoV-2 [12]. În studiul propriu copii au fost divizați în câteva loturi conform vârstei: I - sugari (0-1 an), II- antepreșcolari (1-3 ani), III- preșcolari (3-7 ani), IV- școlari (7-17 ani). Sugarii au predominat în structura de vârstă a copiilor cu afectare pulmonară, constituind 45,3%, urmați mai apoi de antepreșcolari și școlari.

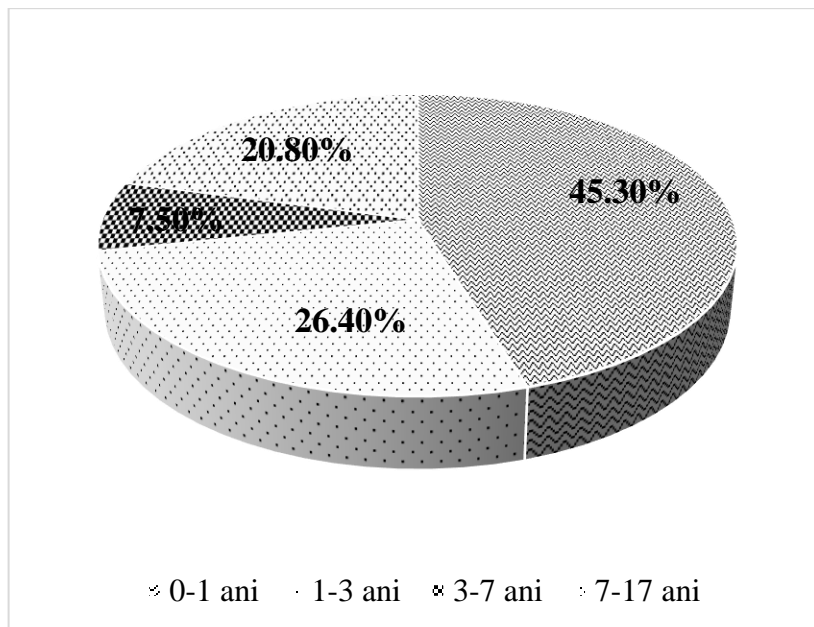


Figura 2. Repartizarea copiilor cu afectare pulmonară conform vârstei la etapele post-COVID-19

Printre metodele imagistice utilizate în diagnosticul și evoluția infecției COVID-19, tomografia computerizată este cea mai veridică în comparație cu radiografia simplă sau ultrasonografia cutiei toracice. CT are o sensibilitate de 87,9% și specificitate de 80% pentru a detecta leziunile pulmonare [7]. Luând în considerație apariția unei pneumonii virale în cadrul infecției COVID-19, paternul modificărilor imagistice este reprezentat prin afectare interstițială pulmonară [5].

Cercetarea CT la etapele post-COVID a identificat schimbări fibrotice de diferit grad la 31 de copii. Cea mai mare pondere a fibrozei pulmonare a fost constatată la sugari - 17 copii, urmați apoi de preșcolari și școlari. Modificarile de tip „sticlă mată” sugestive pentru afecatarea pulmonară în infecția COVID-19, au fost prezente la 9 copii. Cel mai des această modificare s-a depistat la sugari - 16,6%. Conform literaturii de specialitate, cele mai frecvente modificari imagistice la CT în cadrul infecției COVID-19 la copii, sunt opacifieri de tip sticlă-mată și consolidările [11]. Arii de consolidări a țesutului pulmonar vizualizate la CT în studiu propriu au avut o frecvență de 71,69%. Dintre toți copii - 18 sugari au avut modificări de tip consolidatie. Cu o frecvență de 15,09% la scanurile CT pulmonare au fost depistate aderențe pleuro-pulmonare și pleuro-diafragmale, care indicau la o extindere și persistență a proceselor inflamatorii pe structurile pleurei parietale și viscerale.

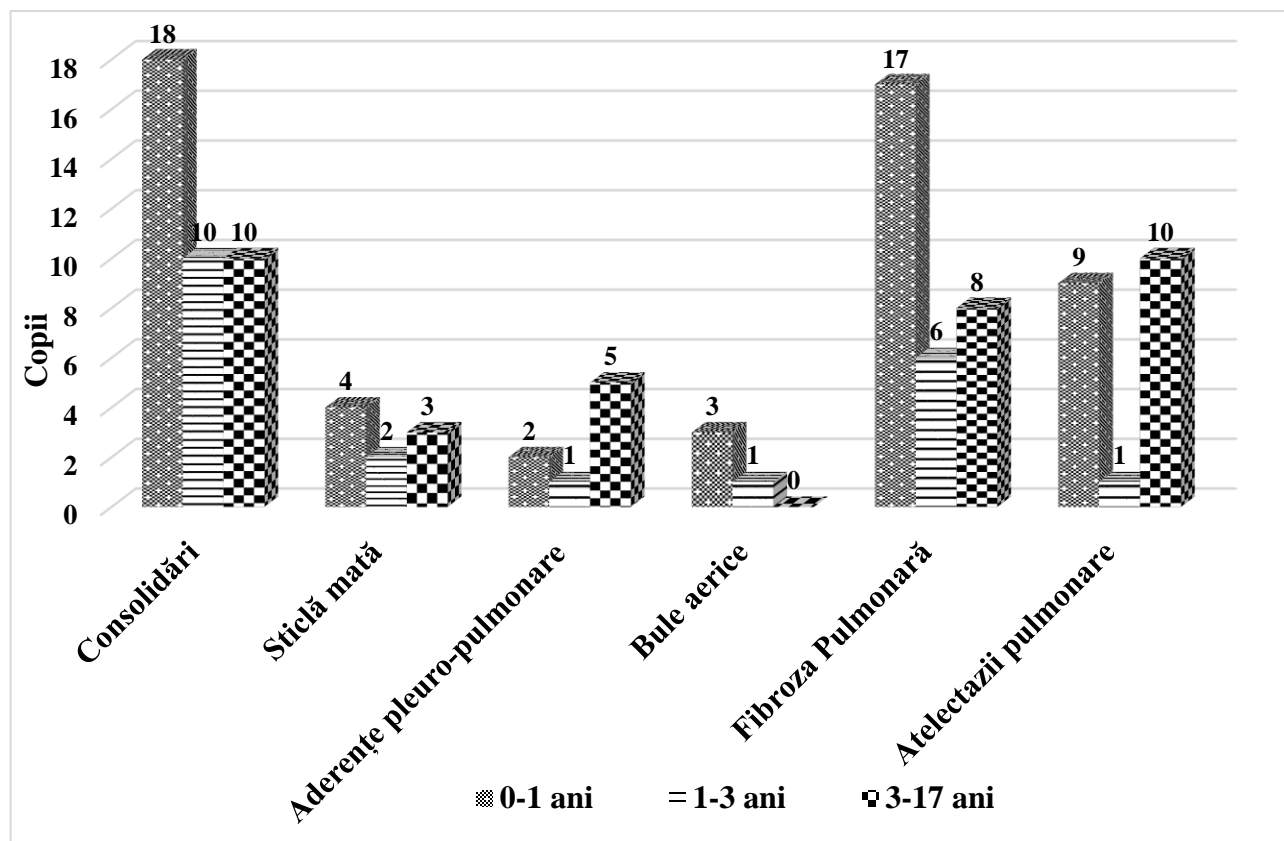


Figura 3. Clasificarea modificărilor pulmonare la CT conform grupelor de vârstă

O altă urmare a afectării pulmonare în COVID-19 este apariția atelectaziilor. Acestea au avut o pondere de 37,73%. Conform vârstei, ariile atelectatice au prevalat la copii școlari și sugari. Bulele aerice solitare cât și multiple de dimensiuni până la 1cm au fost întâlnite în 7,54% de cazuri la copii examinați prin CT pulmonară la etapele post-COVID, cu o predominare în lotul I - 12,5%.

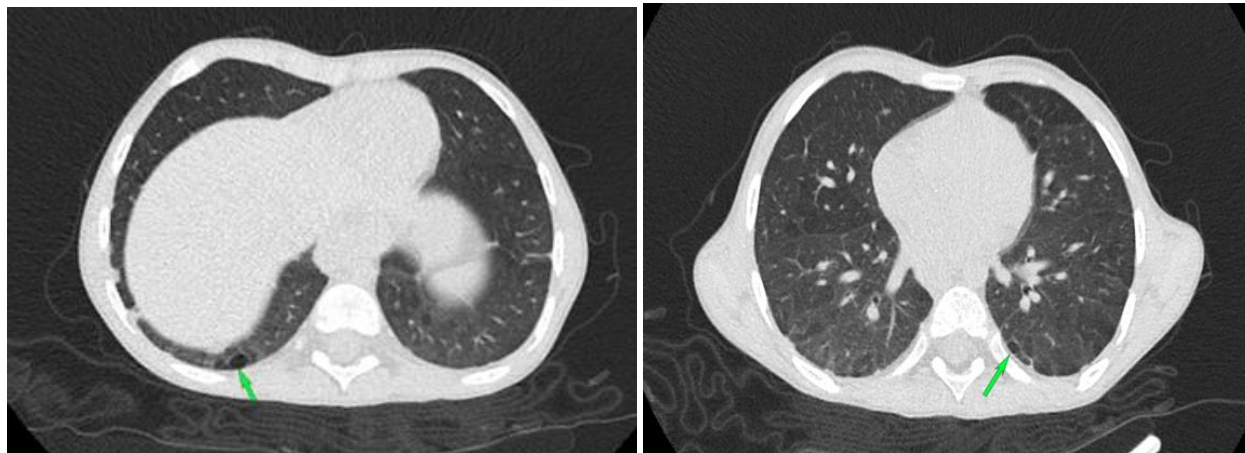


Figura 4-5. Bule aerice subcentimetrice pe dreapta în S6 și S10 cu d= 8mm, pe stânga în S6 cu d= 9mm, clar conturate, fără vizualizarea nivelului hidro-aeric

Vârsta sugarului se dovedește a fi una dintre cele mai vulnerabile pentru a dezvolta complicații și sechele în urma suportării infecției COVID-19. Cele mai frecvente complicații sunt cele pulmonare. Acestea necesită monitorizare și evaluare în timp.

Concluzii

Infecția COVID-19 nu este doar o infecție acută, ci este o entitate complexă cu complicații post-infecție și efecte de lungă durată, în special cele pulmonare. Copiii sunt predispuși să realizeze modificări pulmonare post COVID-19 cu o pondere mai mare a sugarilor. Modificările fibrotice pulmonare s-au atestat în 35%.

Bibliografie

1. Ademola S, Simon A, Oyeronke T et al (2020) Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulmon Med* 5:1–10
2. Bottino I, Patria MF, Milani GP, et al. Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children? *Front Pediatr.* 2021 May 13;9:621019
3. Children and COVID-19: State-Level Data Report https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_weeklyhospitaladmissions_select_00
4. COVID-19 confirmed cases and deaths: age- and sex-disaggregated data UNICEF. September 2022. <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard>
5. Giuseppe Fabio Parisi, Cristiana Indolfi, Fabio Decimo et al. COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. *Front. Pediatr.*, 14 December 2020 Sec. Pediatric Pulmonology

6. <https://covid19.who.int/>
7. Islam N., Salameh J.-P., Leeflang M.M., Hooft L., McGrath T.A., van der Pol C.B., et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11
8. Javier González de Dios, Victoria Martínez Rubio, Álvaro Giménez Díaz de Atauri et al. Main changes in the “COVID-19 in paediatrics” clinical practice guideline. *Anales de Pediatría* 97 (2022) 129.e1-129.e8
9. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol.* 2020 Nov;27(11):1608-1621.
10. Lago VC, Prudente RA, Luzia DA, Franco ET, et al. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients: a case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2021 Apr 14;27:e20200157.
11. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;53.
12. Shi Q., Wang Z., Liu J., Wang X., Zhou Q., Li Q., et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;41
13. Şciuca S, Selevestru R, Conica C, Băluţel T, Rotaru-Cojocari D. Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection of children; *One Health and Risk Management*, 2022, Vol 3, ISSUE 3, p. 33-38. doi.org/10.38045/ohrm.2022.3.05
14. Zhang C, Huang L, Tang X, Zhang Y, Zhou X. Pulmonary sequelae of pediatric patients after discharge for COVID-19: An observational study. *Pediatric Pulmonology.* 2021;56:1266–1269

COMPLICAȚII PULMONARE ȘI PLEURALE ÎN PNEUMONII LA COPII – RISCURI ȘI SOLUȚII

Eva Gudumac, Alina Danila, Elena Mîndru, Mariana Ciochina, Valeria Prutean, Svetlana Șciuca

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

Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Actualitate. La nivel global, pneumonia este o cauză principală de morbiditate și mortalitate la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani. Deși majoritatea deceselor atribuite pneumoniei la copii sunt în cea mai mare parte în țările în curs de dezvoltare, povara bolii este substanțială și există costuri semnificative asociate asistenței medicale legate de pneumonie în lumea dezvoltată.

Materiale și metode: Se prezintă cazul unui copil de 8 ani, sex masculin internat în Institutul Mamei și Copilului. Cazul prezintă interes prin evoluție trenantă și severă a unui proces inflamator infecțios pulmonar.

Resultate: Copilul se internează în stare generală gravă, cu indici vitali $t=38,8^{\circ}\text{C}$, $\text{FR}=34$ rpm, $\text{FCC}=105$ b/min, $\text{SpO}_2=94-95\%$, cu tuse productivă, durere în partea dreaptă a toracelui, durere în regiunea epigastrului. Se consideră bolnav de 2 săptămâni, debutând cu tuse productivă, ulterior copilul fiind examinat la CMF stabilind diagnostic clinic de amigdalită, în urma tratamentului administrat timp de 7 zile, starea pacientului se agravează, și părinții se adresează de urgență la IMSP IM și C pentru diagnostic și tratament. La examenul radiologic se determină modificări în pulmonul drept fiind micșorat în dimensiuni față de cel stâng care este hiperinflat compensator. Semne sugestive de bronhopneumonie polisegmentară pe dreapta cu prezența pleureziei exudativ-fibrinoase pe dreapta la nivelul sinusului pleural anterior și posterior.

Concluzii. Problema tratamentului pneumoniilor distructive-purulente la copii rămâne actuală până în prezent. Tratamentul copiilor trebuie să fie complex, și să includă asanarea adecvată a focarului purulent și antibioticoterapia rațională. Astfel tratamentul medical se adresează factorului etiologic, iar în formele prelungite, abcese – tratament chirurgical.

Cuvinte cheie: Pneumonie, pleurizie, complicație.

PULMONARY AND PLEURAL COMPLICATIONS IN PNEUMONIA IN CHILDREN – RISKS AND SOLUTIONS

Background: Globally, pneumonia is a leading cause of morbidity and mortality in children less than 5 years of age. Although the majority of deaths attributed to pneumonia in children are mostly in developing countries, the burden of disease is substantial and there are significant costs associated with pneumonia-related health care in the developed world.

Material and methods: The case of an 8-year-old male child hospitalized in the Mother and Child Institute is presented. The case is of interest due to the slow and severe evolution of an infectious pulmonary inflammatory process.

Results: The child is hospitalized in serious general condition, with vital indices $t=38.8^{\circ}\text{C}$, $\text{FR}=34$ rpm, $\text{FCC}=105$ b/min, $\text{SpO}_2=94-95\%$, with productive cough, pain in the right side of the chest, pain in the epigastric region. He is considered ill for 2 weeks, starting with a productive cough, later the child being examined at the CMF establishing a clinical diagnosis of tonsillitis, following the treatment administered for 7 days, the patient's condition worsens, and the parents urgently turn to IMSP IM and C for diagnosis and treatment. During the radiological examination, changes are determined in the right lung, being reduced in size compared to the left one, which is compensatory hyperinflated. Signs suggestive of polysegmental bronchopneumonia on the right with the presence of exudative-fibrinous pleurisy on the right at the level of the anterior and posterior pleural sinuses.

Conclusions: The problem of the treatment of purulent-destructive pneumonia in children remains current to this day. The treatment of children must be complex and include adequate cleaning of the purulent focus and rational antibiotic therapy. Thus, the medical treatment addresses the etiological factor, and in the prolonged forms, abscesses, etc. - surgical treatment.

Key words: Pneumonia, pleural effusion, complication.

Introducere

Pneumonia comunitară este un proces inflamator acut al parenchimului pulmonar cu afectarea structurilor alveolare și/sau a interstițiului de etiologie preponderent bacteriană, realizată în condiții de domiciliu (extraspitalicesc) sau în primele 48–72 ore de spitalizare. Pneumonia este comunitară, dacă copilul nu a fost spitalizat pe parcursul ultimelor 14 zile înainte de apariția semnelor de boală. Pneumonia este cauză de deces pentru 1.6 milioane de copii anual din toată lumea și este principala cauză de mortalitate infantilă din lume; 3 copii decedază în fiecare minut în lume din cauza pneumoniei conform rapoartelor OMS. Letalitatea din pneumonie în țările dezvoltate este 8-9% din toate cauzele decesului copilului primelor 5 ani de viață. În Republica Moldova pneumoniile se

plasează pe locul 2-3 în structura cauzelor de deces în mortalitatea infantilă și a copiilor de 1-5 ani [1,6]

Imaturitatea morfofuncțională a sistemului bronhopulmonar și mecanismelor de protecție antiinfecțioasă caracteristică vârstelor mici ale copilului (proprietăți fagocitare imature a macrofagilor alveolare, IgA scăzută) constituie un factor decisiv pentru inițierea inflamației parenchimului pulmonar în condițiile unei viroze ale tractului respirator. Imaturitatea funcțională a protecției antiinfecțioase locale și de sistem, permeabilitatea mărită a mucoasei respiratorii, fenomene respiratorii locale imperfecte, tendința la stază vasculară, complianța scăzută a toracelui, favorizează pneumonii la copii de vârstă mică. [2]

La copiii în vârstă 5-15 ani factorul cauzal tipic este *St.pneumoniae* (35-40%), iar *H.influenzae*, *S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae* – în 3-5% cazuri. Structura etiologică a pneumoniilor la școlari deseori este suplimentată cu cazuri endemice de pneumonii cu *Mycoplasma pneumoniae* (15-30%), iar în condițiile colectivităților școlare se instalează cu potențial cauzal patologic pneumotrop *Chlamydia pneumoniae* (23-44%).

Etiologia cu *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis* poate fi suspectată la copii imunocompromiși prin tratamente imunosupresive, la copii HIV-infecțaiți, copiii cu erori înăscute ale imunității, care au o manifestare foarte gravă a bolii. Pacienții pot fi investigați imagistic inițial cu radiografie toracică și ecografie, care poate fi folosită și pentru evaluarea parenchimului pulmonar, pentru identificarea lichidului pleural [3]

Revărsatul pleural (pleurizia exudativă) este o complicație severă la copii cu pneumonii lobare, pneumonii confluențe, când procesul inflamator pulmonar se extinde asupra pleurei viscerale. Clinic apariția pleureziei este marcată de persistența sindromului febril, apariția sindromului pleuritic într-un hemitorace. Complicațiile exudative pleurale se caracterizează prin creșterea considerabilă a VSH (40-60mm/oră), sunt confirmate imagistic radiologic prin opacifierea triunghiulară a sinusului (lichid pleural în cantitatea mică), umbră lichidiană curbă – curba Damoiseau (lichid pleural mult), hemitorace opac (pleurezie de mare cantitate), deplasarea mediastinului spre plămânul sănătos. Explorările ECO grafice ale pulmonilor permit vizualizarea lichidului în cavitatea pleurală, evaluarea cantității și caracteristicilor exudatului pleural (seros, fibrinos, purulent), ghidarea locului de puncție pleurală. [2]

Pnemoniile distructive deseori sunt de etiologie cu tulpini de *S.aureus*, germeni nozocomiali (*Pseudomonas aeruginosa*, *Kebsiella spp.*, *Proteus spp.*), care pot produce toxine cu proprietăți citolitice. Pnemoniile cu focare confluențe au riscuri majorate de a se complica cu procese distructive, care se realizează în zonele de condensare pulmonară, iar după evacuarea substratului purulent

rămân cavități restante – bule sau pneumatocele. Procesele distructive pulmonare, prin caracterul purulent al procesului inflamator, redau maladiei caracteristici severe, cu insuficiență respiratorie, semne toxico-infecțioase grave și documentat de leucocitoză înaltă ($>20 \times 10^9/l$) cu neutrofilie (70-85%), deviere la stânga a formulei leucocitare, creșterea importantă a VSH (40-60mm/oră). Evoluțiile nefavorabile sunt posibile în septicemiile din pneumoniile distructive cu stafilococi, bacterii gram negative, la copiii sugari cu patologii asociate malformative, imunodeficiențe, tulburări severe de nutriție. [5]

Piopneumotorace, pneumotoracele – sunt complicații ale proceselor distructive pulmonare, cu implicarea pleurei viscerale cu realizarea mecanismelor de producere a acestor patologii grave. În tabloul clinic se constată o agravare bruscă cu dezvoltarea insuficienței respiratorii grave de tip restrictiv și progresarea simptomatologiei cardiace. Examenul radioimagic este concludent pentru confirmarea pneumotoracelui, care argumentează intervenții terapeutice diferențiate de urgență în condiții de staționar chirurgical.[2,5]

Scopul lucrării este de a aduce la cunoștință istoricul bolii, sindroamele clinice și cercetările explorative ale unui caz clinic de pneumonie severă cu complicații pulmonare și pleurale la un copil de vârstă școlară.

Prezentare de caz clinic.

Se prezintă cazul unui copil de 8 ani, sex masculin internat în Institutul Mamei și Copilului. Pacienții a fost cercetați după un protocol unic, care a inclus examinarea complexă și a cuprins informația din fișa medicală de ambulație (F112/e), fișa medicală a pacientului de staționar (F 003/e). Copilul a fost examinat clinic și paraclinic. Diagnosticul definitiv a fost confirmat imagistic prin Tomografia computerizată (CT) în regim *simedias tinglur Tar 4PR* (CT Scanner Toshiba Aquilion Prime 80 slices).

Prezentare clinică. Băiatul se internează în stare generală gravă: $t=37,8^{\circ}C$, $FR=34$ resp/min, $FCC=105$ b/min, $SpO_2=94-95\%$. Starea generală gravă, copilul apatic, tegumentele palide. Cutia toracică un ușor bombată pe dreapta. Expir prelungit. La auscultație respirație aspră pe stânga, pe partea dreapta anterior respirația atenuată, posterior de la spațiul intercostal 5 plămân mut, respirația nu se transmite stetoacustic.

Rezultate explorative.

Analiza generală a sângelui: Hb – 108,0 g/L; Er – $3,80 \times 10^6/uL$; L – $16,50 \times 10^9/L$.

Biochimismul seric: Alanin aminotransferaza 57,20 U/L, Aspartataminotransferaza 55.80 U/L, Albumina 25.10g/l.

Examenul bacteriologic al frotiului din rinofaringe a depistat *Streptococcus* 10^4 .

USG pleural – în cavitatea pleurală lichid liber în partea anterioară pe dreapta cu adâncimea de 34 mm, pe partea posterioară – colecție lichidiană în hemitoracele drept cu dimensiuni 98x48 mm, plămân colabă, pleurezie pe dreapta.

Computer tomografie pulmonară. Concluzia CT pulmonară prezintă modificări patologice pulmonare infiltrative complicate cu distrucție pe dreapta la nivelul lobului superior și mediu, semne care sunt sugestive pentru pneumonie cu necroza cavitară; atelectazia pasivă a segmentelor bazale pe dreapta; pleurezie moderată închistată în hemitoracele drept, limfadenopatie subcentimetrică mediastinală (fig.1).

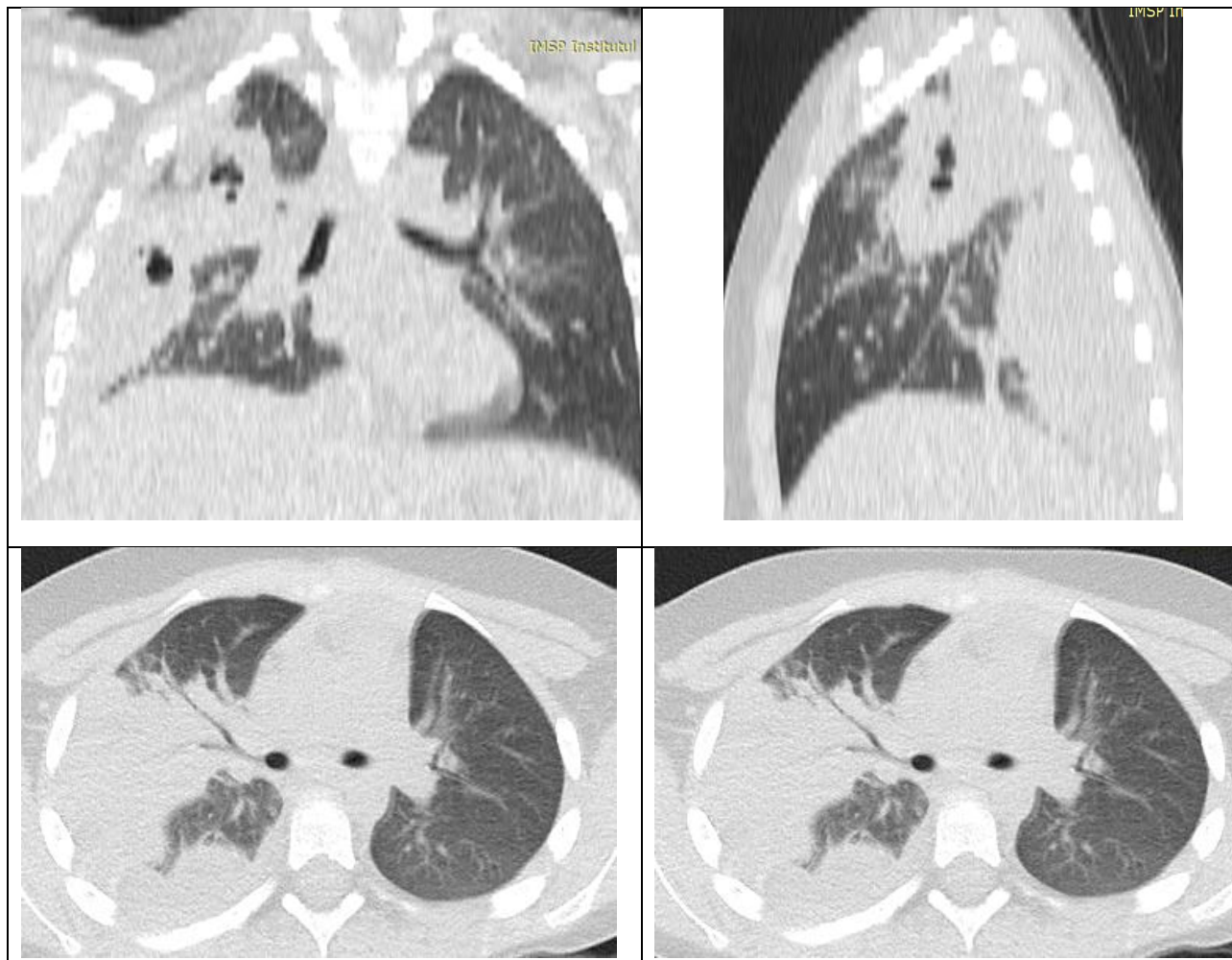


Figura1. Tomografia computerizată (regim simedias tinglur Tar 4PR) – secțiuni longitudinale și transversal la copil cu pneumonie complicate cu distrucție pulmonară și revărsat pleural

Radiografia cutiei toracice: Pulmonul drept este micșorat în dimensiuni față de cel stâng care este hiperinflat compensator. Mediastinul nu este deplasat. Bronhopneumonie polisegmentară pe dreapta cu prezenta pleureziei exudativ-fibrinoase pe dreapta la nivelul sinusului pleural anterior și posterior.

Radiografia cutiei în dinamica infiltrația pneumonică polisegmentară pe dreapta este în rezorbție incompletă, transparența țesutului pulmonar pe dreapta a crescut evident. Conturul mediastinului și diafragmului se vizualizează mai clar. Este îngroșată pleura paracostală și interlobară pe dreapta. În profil se depistează semne radiologice de pleurezie exudativ-fibrinoasă închistată (paravertebral pe dreapta la nivelul Th8-10). Sinusul pleural anterior-rotunjit. Pulmonul stâng transparent, hiperinflat compensator. ICT-0,45. Pneumonie subtotală destructivă pe dreapta (în stadiul de rezorbție), complicată cu pleurezie exudativ-fibrinoasă pe dreapta, aderențe pleuro-pulmonare (fig 2).

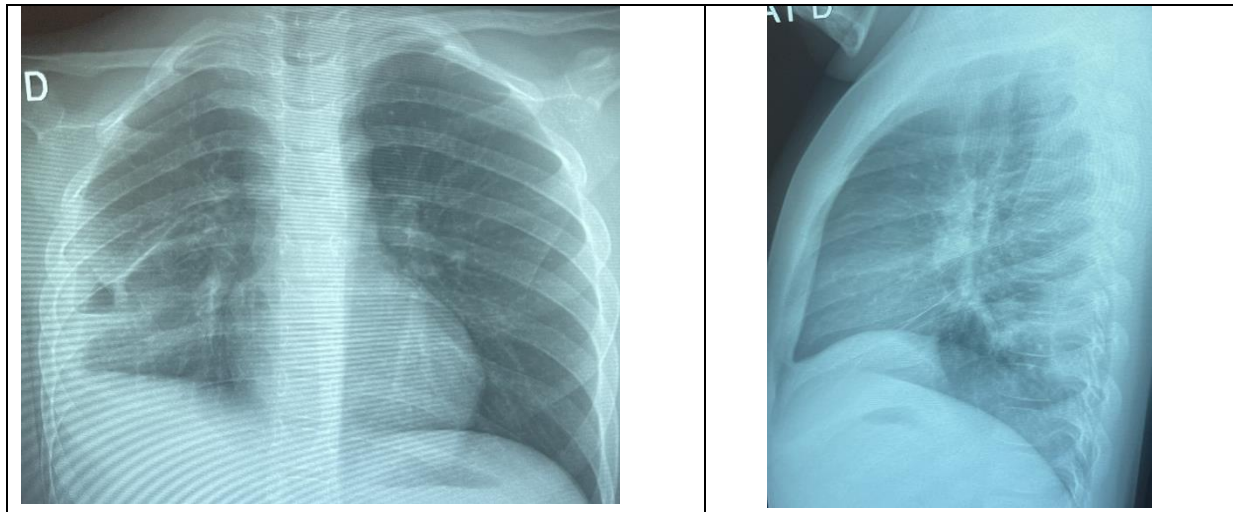


Figura 2. Radiografia cutiei toracice la copil cu pneumonie destructivă și pleurezie

Radiologic la etapele de evaluare se mențin semne radiologice de pleurezie închistată fibrinoasă paravertebral pe dreapta la nivelul Th8-10; îngroșarea pleurei paracostale în proiecția sinusului pleural anterior; infiltrația pneumonică în rezorbție, conturul mediastinului și diafragmului se vizualizează mai clar, volumul pulmonar pe dreapta a crescut (fig.3).

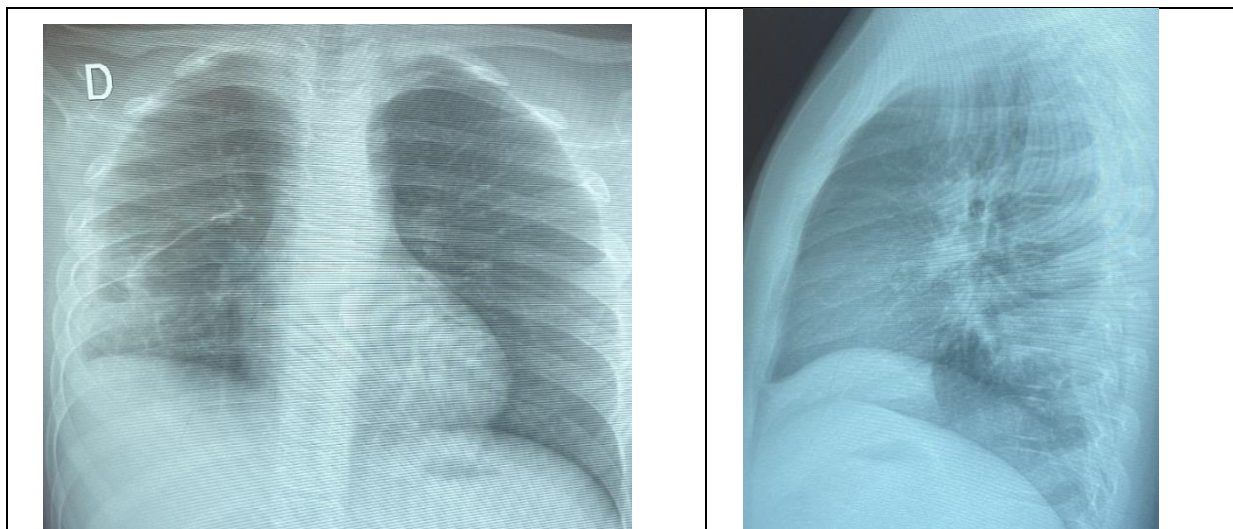


Figura 3. Radiografia toracica în dinamică la copil cu pneumonie, complicații pleuro-pulmonare

După datele diferitor autori, pneumonia distructivă acută constituie până la 15% din toate pneumoniile la copii. Mai frecvent complicații distructive în pneumonii realizează copii între 3-6 ani. Letalitatea la copii de vârsta mică din aceste cauze constituie de la 0,1% până la 2,54%.

În aspect etiologic mai des se întâlnește afectarea primară cu flora aerobă sau facultativ anaerobă a plămânilor (83% din cazuri). Factorul etiologic principal în formele pleuro-pulmonare acute la copii sunt *Stafilococcus aureus*, flora gram negativă și mixtă. Virulență germenilor se datorează echipamentului enzimatic și toxinelor germinale eliminate de aceste tulpini bacteriene. Formele pleuro-pulmonare constituie de la 30-40% până la 60% din cazuri.

Problema tratamentului pneumoniilor distructive-purulente la copii rămâne actuală până în prezent. Tratamentul copiilor trebuie să fie complex și să includă asanarea adecvată a focarului purulent și antibioticoterapia rațională, ajustată la germenii identificați și sensibilitatea la antiibiotice. Astfel tratamentul medical se adresează factorului etiologic, iar în formele prelungite, abcese, etc. – tratament chirurgical.

Concluzii. Pneumoniile comunitare în circumstanțele unor factori de risc pot prezenta forme clinice severe cu complicații pleurale și desprucții pulmonare, care evolutiv se soldează cu sechele pleuro-pulmonare – fibroze pulmonare, aderențe pleuro-pulmonare.

Bibliografie

1. Gudumac E., Babuci V., Bernic J., Pasicovschi T., Jalba A., Baranov L. Pneumoniile bacteriene distructive acute la copii, Chișinău, 2001, 196p.
2. Fernando M de Benedictis, Eitan Kerem, Anne B Chang, Andrew A Colin, Heather J Zar, Andrew Bush. Complicated pneumonia in children. 2020 Sep 12;396 (10253):786-798 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31550
3. Rishi Pabary, Ian M. Balfour-Lynn. Complicated pneumonia in children. Breathe 2013;9: 210- 222
4. Volkov V., Lazareva S., Pushkareva L., Svirsky A., Furmanchuk D. Destructive pneumonias in children: treatment experience. Surgery. Eastern Europe. 2015 (15) №3.
5. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, et al. Necrotizing pneumonia is increasingly detected complication of pneumonia in children. Eur Respir J. 2008;31: 1285–1291.
6. Rudan I, Nair H, Marušić A, Campbell H. Reducing mortality from childhood pneumonia and diarrhoea: The leading priority is also the greatest opportunity. J Glob Health. 2013 Jun;3(1):010101.

WHEEZINGUL LA COPIL – ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

Ioana Ciucă

Medic primar Pediatrie, Clinica II Pediatrie, SCJU Timișoara.

Supraspecializare Pneumologie Pediatrică. Conferențiar Disciplina Pediatrie,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, România

Rezumat

Wheezing-ul reprezintă o problemă frecvent întâlnită în practica pediatrică. Fiind unul din cele mai des întâlnite semne clinice în afecțiunile respiratorii la populația pediatrică. Aproximativ 30 din copii prezintă cel puțin un episod de *weezing* pe parcursul vieții. Există evidențe puține privind diagnosticul și conduita în afecțiunile cu *wheezing* la copil.

Investigațiile paraclinice nu sunt practic specifice și semnificative desigur într-un context viral, în cazul în care putem face determinări etiologice prin PCR, diagnosticul poate fi retrospectiv, determinările bacteriologice uzuale nu au nicio sensibilitate în cazul depistării agenților etiologici pulmonari. Indici de inflamație în mod obișnuit sunt normali iar imunograma poate arăta eventual o IgE mai mare. Evaluarea alergologică: Eo-marker predictiv asociat, IgE, ECP- fără valoarea predictivă, valorile normale nu exclud alergiile, teste cutanate, IgE specific alergeni respiratori pot să sugereze statusul atopic.

Este important să diagnosticăm și diferențial, pentru că nu de puține ori, există riscul ca acest *wheezing* recurent să ascundă boli mai severe, cum ar fi fibroza chistică, corp strain aspirat. De aceea la pacienții care nu răspund la tratament ar fi indicat pentru un diagnostic diferențial, efectuarea investigațiilor suplimentare imagistice: Rx, EKG, Echo cardiac pentru evidențierea uneo posibile malformații vasculare cum ar fi arcul aortic supranumerar, IDR, testul sudorii, Ph metrie, Ba pasaj, angioCT, BAL, bronhoscopie.

Concluzii: Consecințele *wheezing*-ului sunt semnificative deoarece în contextul în care prezența inflamației sau a obstrucției în căile respiratorii distale poate produce emfizem, poate produce tulburări de ventilație și implicit de perfuzie. Toate acestea având ca consecințe și risc dezvoltarea insuficienței respiratorii.

Key words: copil, *wheezing*, insuficiență respiratorie, diagnostic diferențial.

Introducere

De ce apare acest sunet fiind un zgomot de tonalitate înaltă, și apare la sfârșitul expirului? În primul rând este un sindrom bronhoconstructiv într-un bronhospasm cu îngustarea lumenului iar asociat acestuia, inflamația duce la eliminarea aerului printr-un lumen cu mult îngustat și apoi produce acest sunet. Acest lucru se poate întâmpla și în cazul în care există depuneri inflamatorii la nivelul căilor respiratorii toracice. Consecințele sunt semnificative deoarece în contextul în care prezența inflamației sau a obstrucției în căile respiratorii distale poate produce emfizem, poate produce tulburări de ventilație și implicit de perfuzie. Toate acestea având ca consecințe și risc dezvoltarea insuficienței respiratorii. Dacă este să vorbim despre *wheezingul* recurent fiind definit frecvența repetare a acestor episoade, practic wheezingul indus viral și wheezingul cu triggeri multipli reprezintă cele două mari fenotipuri încadrabile de către ERS Task Force, care a fost lansat în 2008, și care a încercat încadrarea, cel puțin fenotipic al acestui sindrom. [1]

Categoriile de *wheezing* recurent sunt reprezentate de wheezing tranzitoriu precoce care dispare după 3 ani, fiind frecvent mai mult la sex masculin, asociat cu prematuritate și fumat matern. Wheezingul persistent care debutează, până în vârsta de 3 ani, persistă după 3 ani fiind prezent și la vârsta școlară. El fiind asociat cu infecții respiratorii virale. Wheezingul cu debut tardiv care se suprapune practic diagnosticului astmului bronșic la copilul mic care în mod semnificativ se asociază cu patologie cronică. Dacă e să vorbim despre cele 2 mari categorii, wheezingul indus viral la copilul mic arată că episodul a precedat de IACRS (RV, VSR) iar în evoluție marea majoritatea copiilor au avut una favorabilă cu remisia până la 6 ani, rare episoade la vârsta școlară, dar există mereu probabilitatea ca acest wheezing să se convertească în wheezing cu triggeri multipli.

Wheezingul cu triggeri multipli este un sindrom caracterizat prin declanșarea crizelor de către alergeni, fum de țigară, plâns, efort și alte modificări cu evoluție variabilă pe care nu o putem preveni decât prin administrarea unei terapii de șunt, pentru că remisia se instalează parțial, dar inflamația continuă. Practic acest prototip de *wheezing* fiind suprapozabil peste astmul bronșic al copilului în jur de 75% din copiii cu astm au avut wheezing până la 3 ani. [2]

Dar cum am putea găsi acei copii care beneficiază de tratament și care sunt criteriile predictive pentru astm bronșic. În acest context prezența a mai mult de 4 episoade de wheezing în ultimele 6 luni asociat cu un criteriu major sau cu 2 criterii minore poate practic filtra pacienții care au risc de a dezvolta astm bronșic. Dintre criteriile majore cum ar fi astm la rude de grad I sau prezența dermatitei atopice diagnosticată de către medic și foarte important sensibilizarea la un aeroalergen poate fi

sugestive în dezvoltarea astmului bronșic. Dacă la acestea se asociază sau prezintă pacientul 2 criterii minore însemnând rinită alergică, eozinofilie, creșterea nivelului seric a imunoglobulinelor E și *wheezing* în context noninfecțios asociate eventual cu alergii PLV, alune, riscul de a dezvolta astmul bronșic este semnificativ și de aceea acești copii trebuie luați în considerare. [3,4] Sigur că pentru copii mari este simplu aparent de diagnosticat astmul bronșic, deoarece avem modalitățile de evaluare a funcției pulmonare cum ar fi: spirometria, PEF-metria, FeNO, MBW, LCI. Dar la copii mici, la care numărul episoadelor de wheezing sunt numeroase se poate evalua probabilitatea de a dezvolta astm. Asocierea unui criteriu major și 2 minore, la un copil cu mai mult de 4 episoade de wheezing în ultimele 6 luni, sunt sugestive pentru dezvoltarea ulterioară a astmului. Astfel diagnosticul pozitiv al *wheezingului* recurent trebuie făcut în prezența unor date anamnestice semnificative cum ar fi: prezența atopiei, factorii de risc, pattern declanșator dar și clinic demonstrabilitatea unui sindrom funcțional respirator iar stetoacustic-sindromul funcțional obstructiv.

Investigațiile paraclinice nu sunt practic specifice și semnificative desigur într-un context viral, în cazul în care putem face determinări etiologice prin PCR, diagnosticul poate fi retrospectiv, determinările bacteriologice uzuale nu au nicio sensibilitate în cazul depistării agenților etiologici pulmonari. Indici de inflamație în mod obișnuit sunt normali iar imunograma poate arăta eventual o IgE mai mare. Evaluarea alergologică: Eo-marker predictiv asociat, IgE, ECP- fără valoarea predictivă, valorile normale nu exclud alergiile, teste cutanate, IgE specific alergeni respiratori pot să sugereze statusul atopic.

Este important să diagnosticăm și diferențial, pentru că nu de puține ori, există riscul ca acest wheezing recurent să ascundă boli mai severe, cum ar fi fibroza chistică, corp strain aspirat. De aceea la pacienții care nu răspund la tratament ar fi indicat pentru un diagnostic diferențial, efectuarea investigațiilor suplimentare imagistice: Rx, EKG, Echo cardiac pentru evidențierea unei posibile malformații vasculare cum ar fi arcul aortic supranumerar, IDR, testul sudorii, Ph metrie, Ba pasaj, angioCT, BAL, bronhoscopie.

Determinarea Fe NO (Frația de NO expirat) în aer expirat, care este non invaziv, dar care n-e arată o inflamație eozinofilică, prezența unor valori crescute a NO în aerul expirat semnifică practic o inflamație eozinofilică, fiind suportivă pentru diagnosticul de astm alergic, dar în cazul în care este scăzut, lucrurile stau diferit și vom avea o suspiciune de fibroză chistică. [5]

Nu de puține ori s-a încercat metode suplimentare alternative spirometriei prin care să nu fie nevoie de respirație forțată și de aceea determinarea LCI (indice de clearance pulmonar) pot avea un

răspuns bun la un copil, însă aceste manevre sînt de utilitate doar în studii pentru că conferă niște parametri care sunt de încredere și n-e putem baza pe ei, dar ca și pletismografia pulmonară durează mult, necesită anumite aparate și laboratoare speciale.

Diagnosticul diferențial al *wheezingului* recurent vârsta pînă la un an vom lua în vedere diagnosticile diferențiale cum ar fi: reflux gastro-esofagian, fibroza chistică, pneumonii de aspirație, TB, malformații traheoesofagiene, compresiuni extrinseci (inel vascular), bronhomalacia, stenoze bronșice. Peste vârsta de un an este riscul ca acești copii să dezvolte aspirație de corp străin, TP, fibroza chistică, deficit $\alpha 1$ antitripsină, sdr.dismotilitate ciliară, ABPA, formațiuni tumorale.

Pneumonia de aspirație datorată suprainfecției, anamnestice-episod de aspirație corp străin. Clinic: tuse chinuitoare, *wheezing*, febră, dispnee, vom avea în mod evident un sindrom inflamator cu focar de condensare prezentat radiologic.

În condițiile în care pacientul provine dintr-o familie cu expunere ridicată la TB trebuie de luat în vedere aceasta, evidențierea focarului primar, clinica : tuse iritativă și dispneea moderată, *wheezing*, subfebrilitate, transpirații nocturne, anorexie, fatigabilitatea. Biologic:sindrom inflamator marcat, evidențierea de M.Tuberculosis din frotiu direct sau cultura sputa. Paraclinic: adenopatia hilară radiologic cu apariția de afect primar.

Reflux gastro-esofagian este o cauza frecventă de wheezing la copil. Se poate manifesta cu scăderi în greutate, regurgitații fără efort sau durere, pirozis, disfagie, halitoza, odinofagie, tulburări de somn. Manifestări de somn: *wheezing*, tuse cronică, stridor.Biologic: anemie.

Aspergilloză bronhopulmonară alergică care se manifestă prin wheezing, subfebrilitate, tuse cronică. Biologic: eozinofilie, hiper IgE, IgE specific *Aspergillus*. Paraclinic: radiologic aglomerări de hife din interiorul chisturilor sau cavităților, aflate de obicei în lobul superior, pot atinge mai mulți centimetri în diametru și pot fi vizibile la radiografia toracică.

Fibroza chistică se manifestă clinic prin tuse cronică, *wheezing*, infecții respiratorii repetate, hemoptizie, steatoree, faliment al creșterii, hipocratism digital, hepatopatie. Diagnosticul stabilit cu ajutorul testului sudorii pozitiv, testul genetic pozitiv. Imagistic (CT,Rx): Emfizem pulmonar, bronșiectazii, sdr lobului pulmonar mediu, bronhograma aerica.

Compresiunile extreme: tumori mediastinale, inel vascular, malformații se prezintă clinic cu tuse, *wheezing*, dispnee inconstantă. Vârsta la care se manifestă inelele vasculare (sau alte sindroame

de compresiune ale căilor respiratorii) variază invers proporțional cu severitatea compresiunii. Paraclinic se poate identifica prin tomografie computerizată sau angiografie.

Controlul mediului este extrem de important, prin evitarea fumului pasiv, evitarea alergenilor, dar și o educație parentală semnificativă. În episodul de tuse acută și de criză de astm vom administra conform ghidurilor (aerosoloterapie cu β_2 mimetice cu durată scurtă de acțiune). Ca și tratament cronic lucrurile stau mai diferite ceea ce privește în *wheezingul* viral se recomandă Montelukast, și la tratamentul cronic cu *wheezing* cu triggeri multipli se recomandă CS inhalatori.

Concluzii:

1. *Wheezing*-ul recurent are nevoie de o anamneză corectă care stabilește patternul wheezingului-necesara dar nu mereu suficienta.
2. Investigațiile paraclinice utilizate în cazuri cu evoluție trenantă și nefavorabilă sub tratament.
3. Fumatul trebuie exclus.
4. Tratamentul de fond se recomandă instituire conform criteriilor de predicție.

Bibliografie

1. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A.L. Boner, J.A. Castro-Rodriguez- European Resp Journal, 2008
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life N Engl J Med 1995; Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. Pediatr Pulmonol 2007
3. Castro Rodriguez-AJRRCM 2000;
4. NAEPP 2007 Expert Panel Report 3, National Asthma Education and Prevention Program, July 2007.
5. Smith al (2005)- Exhaled nitric oxide measurements: clinical application New Engl J Med 352: 2163-73

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Гончарук Сергей

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Бронхообструктивный синдром (БОС) - патологическое состояние, которое возникает при ряде заболеваний бронхо – легочной системы и клинически проявляется в виде одышки (обычно экспираторной). Фактически БОС это проявление интраторакальной обструкции дыхательных путей, преимущественно нижних (бронхи меньше 2 мм в диаметре). При этом БОС – это условный термин, поскольку не является самостоятельной нозологической формой, в связи с чем не используется как диагноз.

Часто БОС развивается у детей, особенно раннего возраста, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у детей данной возрастной группы:

- малый размер дыхательных путей;
- гиперплазия слизистых желез (гиперсекреция преимущественно вязкой мокроты, нарушение реологических свойств бронхиального содержимого, существенное снижение мукоциллиарного клиренса);
- малый объем гладкой мускулатуры бронхов (увеличение работы гладкой мускулатуры бронхов и быстрая утрата функциональности);
- недостаточная эластичность легких (увеличенный риск развития эмфиземы и ателектазов);
- не сформированный костный каркас грудной клетки (недостаточная ригидность грудной клетки и податливость хрящей бронхиального дерева);
- повышенная склонность к формированию отека слизистой оболочки бронхов (повышение резистентности дыхательных путей);
- несовершенство парасимпатической нервной регуляции (нарушение нервной регуляции тонуса бронхиального дерева);
- недостаток механизмов иммунной защиты (низкий уровень IgA до 7-8 лет, низкие уровни IgG и IgM у детей до года).

Типичными клиническими проявлениями БОС являются: удлинение выдоха; одышка (удушьё); появление дистанционных хрипов («свистящие хрипы», «шумное» дыхание); кашель (в дебюте заболевания преимущественно сухой или малопродуктивный); участие

вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; наличие над областью легких «свистящих хрипов» и «коробочного» перкуторного звука.

Заболевания и причины развития БОС у детей можно условно разделить на наиболее частые:

- острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (наиболее распространенный индуктор – по данным разных исследователей до 60-70%);
- острый обструктивный бронхит;
- бронхиальная астма (приступы на фоне ОРВИ либо экспансии причинно-значимого аллергена);
- бронхолит (главным образом, удел раннего возраста); пневмония; острый ларинготрахеит (сопровождающийся бронхиальной обструкцией, особенно часто возникающий на этапе трансформации к бронхиальной астме).

К более редким причинам возникновения БОС относятся: коклюш (паракоклюш) в стадии реконвалесценции; инородное тело бронхов; микоплазменная и хламидийная инфекция; ХОЗЛ; пороки развития бронхо-легочной системы; опухоли трахеи и бронхов; заболевания аспирационного генеза; наследственные заболевания (муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина и др.); ряд орфанных заболеваний (синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия и др.); ряд первичных и вторичных иммунодефицитов; ряд сердечно-сосудистых заболеваний (с обогащением малого круга кровообращения); ряд заболеваний ЦНС (ДЦП, нейроинфекция, истерия и др.).

Можно выделить три основных патогенетических звена БОС у детей:

- воспаление (отек, гиперсекреция, дискинезия, ремоделирование бронхов при неоднократных затяжных и хронических процессах);
- гиперреактивность бронхов (бронхоспазм);
- нарушение дренажной функции бронхов (бронхорея, ринорея – следует своевременно купировать явления «постназального затека»), чаще всего на стадии разрешения эпизода БОС.

Все три основных патогенетических звена БОС неразрывно связаны и взаимобуславливают (усиливают) друг друга. Воспаление обуславливает бронхоспазм, формируется гиперчувствительность β -адренорецепторов за счет некроза и слущивания эпителиальных

клеток и изменения соотношения серозного (золь) и слизистого компонентов (гель) респираторного эпителия. Воспаление ухудшает дренажную функцию бронхов:

- повреждение «реснитчатых» эпителиальных клеток;
- изменение реологических свойств мокроты – нарушение её физических характеристик (вязкости, текучести и эластичности), за счет увеличения муцинов (повышается концентрация нейтральных и кислых гликопротеинов и количества бокаловидных клеток (при остром воспалении число бокаловидных клеток увеличивается более чем в 2 раза, в том числе за счет трансформации клеток Кара – клетки терминальных бронхиол, в норме синтезирующие фосфолипиды и бронхиальный сурфактант), а также значительного уменьшения удельного веса воды.

Гиперреактивность бронхов, проявляющаяся в виде бронхоспазма (существенно нарушает дренажную функцию бронхов) и одышки (снижение в бронхиальном содержимом удельного веса воды), что в конечном итоге усиливает воспалительные процессы в бронхах (формирование оксидативного стресса).

Накопление бронхиального содержимого способствует: усугублению гиперреактивности бронхов (повышение осмолярности бронхиального содержимого за счет дегидратации, накопления продуктов распада эпителия и муцинов) и стимуляции воспалительного процесса (за счет продуктов распада слизистой и медиаторов воспаления), а также снижению содержания факторов местной иммунной защиты (секреторного IgA, лизоцима, интерферона, лактоферрина, нарушение фагоцитоза и хемотаксиса), что способствует значительному уменьшению противовирусной и антибактериальной защиты. Данные процессы способствуют адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке – увеличение риска бактериальной экспансии.

В качестве этиологии воспалительных процессов при БОС у детей различают вирусную, аллергическую (атопическую) и бактериальную. Однако, чаще этиология воспаления носит комбинированный характер:

- инфекционная (вирусная + бактериальная);
- вирусная + аллергическая;
- аллергическая (атопическая) + бактериальная.

Также достаточно частый вариант: дебют в виде вирусного, вирусно-аллергического или аллергического (атопического) воспаления с последующим присоединением бактериального компонента, чему способствует нарушение дренажной функции бронхов и снижение факторов иммунной защиты.

При выборе терапевтической тактики лечения желательно было бы определить и учитывать этиологию воспаления при БОС для своевременного и эффективного оказания медицинской помощи. Однако данная задача вызывает существенные сложности даже для опытного врача и часто приводит к диагностическим ошибкам, особенно в первые дни заболевания, когда над областью легких сплошные «свистящие» либо рассеянные «свистящие» и разнокалиберные влажные хрипы. Главная дилемма состоит в своевременном распознавании бактериального компонента БОС и назначении антибактериальной терапии. В основном следует ориентироваться на возраст пациента (в раннем возрасте, особенно до года более часто отмечается инфекционный процесс); наличие отягощенного аллергологического анамнеза; данные лабораторного и рентгенологического обследования. В более отдаленном периоде (5-10 дней после возникновения БОС), особенно при недостаточной эффективности проводимой терапии (бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды) следует подумать о возможном наличии бактериального воспаления.

В связи с этим, стратегия назначения лекарственных препаратов при БОС (согласно международным и национальным рекомендациям практически всех стран) направлена на купирование клинических проявлений главных звеньев патогенеза БОС – противовоспалительная (кортикостероиды) и бронхолитическая терапия. При этом подчеркивается, что у большинства пациентов с БОС не следует спешить с назначением антибактериальной терапии (если ОРВИ не осложнилось пневмонией или бактериальным бронхитом, либо если изначально не поставлен диагноз пневмония или бронхолит).

У детей, больных бронхиальной астмой тяжесть и длительность БОС и ранние сроки его возникновения при ОРВИ могут служить индикатором активности аллергических процессов в бронхах.

К составляющим эффективного лечения БОС у детей относятся:

- выбор оптимального пути введения препаратов (максимизация лечебного действия, минимизация осложнений и побочных эффектов, повышение биодоступности)
- выбор лекарственных препаратов (монотерапия БОС не рекомендуется);
- выбор схемы сочетанного применения (оптимизация последовательности введения).

В качестве наиболее эффективного пути введения лекарственных препаратов Международные консенсусы рекомендуют ингаляционный. Основные виды ингаляционных средств доставки: дозирующие аэрозольные ингаляторы (баллонные спреи, синхронеры, турбухалеры и др.) – ДАИ; дозирующие порошковые ингаляторы (дискусы) – ДПИ; небулайзеры. В качестве стартовой терапии БОС у детей рекомендуется сочетанное назначение бронхолитика и ингаляционного кортикостероида.

Выбор вида ингаляционного средства доставки зависит от условий, в которых находится ребенок (наличие технических средств доставки – небулайзер, аэроchамбер и др.), если нет возможности быстрого доступа к небулайзеру рекомендуется использовать комбинированные препараты, содержащие формотерол + будесонид (турбухалер) либо сальметерол+флутиказон (эвохалер либо дискус) 1-2 вдоха с интервалом 5 минут. В крайнем случае последовательное ингалирование бронхолитика короткого действия (сальбутамол, фенотерол, беродуал) и ингаляционного кортикостероида (флутиказон, пульмиroкорт и др.) с интервалом 5 минут. Изолированное ингалирование одного только бронхолитика не рекомендуется.

Наличие небулайзера расширяет возможности выбора комбинации препаратов и оптимизирует их биодоступность. Рекомендуется одновременное либо последовательное с интервалом 10-15 минут (более предпочтительный и эффективный вариант) ингалирование (сальбутамола/беротека и топического кортикостероида (2 мл+2 мл физ. р-ра), при недостаточной эффективности повторить ингаляции сальбутамола/беротека и топического кортикостероида или комбинаций формотерол + будесонид / сальметерол+флутиказон через 20-30 мин.

Для лечения БОС ингаляционная терапия проводится обычно 2 раза в сутки, до исчезновения клинической симптоматики. Следует помнить, что при возникновении симптомов БОС следует как можно скорее начать ингаляционную терапию, поскольку более раннее начало купирования клинических проявлений сокращает длительность проводимого лечения и дозировки препаратов.

Таким образом, в качестве стартовой и основной терапии БОС у детей наиболее эффективно сочетанное ингаляционное использование бронхолитиков и кортикостероидных препаратов. Возможно назначение 1-2 раза в день ингаляций (через небулайзер) физиологического раствора.

При этом единых рекомендаций по оптимальному использованию мукокинетиков при БОС у детей нет. При выраженной обструкции и отсутствии мокроты (незначительном её количестве) муколитические и отхаркивающие препараты практически не назначают. При

разрешении обструкции и появлению продуктивного кашля возможно назначение мукокинетики. Однако их широкое использование ограничивает ряд проблемных аспектов:

- муколитики могут вызывать чрезмерное образование слизи в дыхательных путях (тем самым усугубляя бронхоспазм);
- отхаркивающие препараты усиливают секрецию слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов и могут усиливать ночной кашель у детей;
- противокашлевые препараты центрального действия при БОС противопоказаны (могут угнетать дыхательный центр, усиливать гиперкапнию, препятствовать отхождению мокроты);
- использование препаратов в виде сиропов может вызывать усиление аллергических реакций;
- применение фитосборов способно вызвать аллергическую реакцию у детей с поллинозами.

Достаточно эффективны ингаляции гипертонических солевых растворов с невысокой осмолярностью (2-3 %) либо лорде гяль (разжижает и выводит мокроту, за счет осмотического действия хлорида натрия 3% и способствует репарации слизистой - благодаря 0,1% гиалуроновой кислоты).

ВЫВОДЫ

- Бронхообструктивный синдром – патологический синдром при ряде заболеваний бронхо – легочной системы у детей
- Основные звенья патогенеза бронхообструктивного синдрома: воспаление, гиперреактивность бронхов и нарушение дренажной функции бронхов
- ОРВИ – наиболее значимый и частый индукторный фактор возникновения бронхообструктивного синдрома
- Более эффективные способы доставки препаратов ингаляционные
- Рациональная терапия бронхообструктивного синдрома – сочетанное ингаляционное использование бронхолитиков и кортикостероидов

CORPII STRĂINI ÎN CĂILE RESPIRATORII LA COPII – TEHNICI BRONHOSCOPICE DE DIAGNOSTIC

Victor Rascov, Diana Rotaru-Cojocari, Liviu Baci, Svetlana Șciuca

Secția Endoscopie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Actualitate. Aspirația de corp străin în căile respiratorii este o urgență pediatrică și o cauză frecventă de mortalitate și morbiditate la copii, în special la cei cu vârsta mai mică de 3 ani. Aspirația de corp străin (ACS) la copii poate fi suspectată pe baza unui episod de sufocare. Bronhoscopia este o metoda diagnostică de certitudine pentru ACS și un procedeu terapeutic de primă intenție pentru extragerea corpului străin din căile respiratorii, fiind disponibile pentru realizarea endoscopiei bronhoscopul rigid și bronhoscopul flexibil.

Scopul cercetării a fost studierea caracteristicilor endoscopice ale aspirației de corpi străini în căile respiratorii la copii și abordarea terapeutică cu diferite tehnici endoscopice.

Materiale și metode. Lotul de studiu a fost constituit din 30 pacienți cu diagnosticul de ACSCR. Vârsta pacienților fiind în interval de 5 luni – 2 ani, inclusiv doi copii de 6 și 7 ani. Materialul pentru studiu a fost selectat în baza Clinicii de Pulmonologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2018-2023.

Rezultate. Bronhoscopia a depistat endobronșită catarală în 53% din cazuri și endobronșită cataral-purulentă în 14 cazuri (47%) la copiii cu ACS. Edemul mucoasei regiunii stocării CS s-a vizualizat în 18 cazuri, care alcătuiesc 56%, cazuri de hemoragie bronșică la nivelul localizării corpului străin au fost vizualizate la 2 (6%) copii, iar prezența granulațiilor la locul de fixare a corpului străin s-au depistat în 18 cazuri (60%) de ACSCR.

Concluzii. Tabloul endoscopic al modificărilor arborelui traheobronșic la copiii cu corpi străini depinde de vârsta copilului, de natura corpului străin aspirat și de durata prezenței acestuia în căile respiratorii. Bronhoscopia rigidă este metoda terapeutică preferabilă pentru extragerea corpului străin din căile respiratorii ale copilului cu corp străin în căile respiratorii, iar fibrobronhoscopia are un potențial diagnostic înalt, în special pentru corpii străini cu localizare distală în arborele bronșic.

Cuvinte cheie: aspirație corp străin, bronhoscopie

FOREIGN BODIES IN THE AIRWAYS OF CHILDREN – BRONCHOSCOPIC DIAGNOSTIC TECHNIQUES

Background: Foreign body aspiration is a pediatric emergency and a common cause of mortality and morbidity in children, especially those younger than 3 years of age. Foreign body aspiration (FBA) in children can be suspected based on a choking episode. Bronchoscopy is a diagnostic method of certainty for FBA and a therapeutic procedure of first intention for the extraction of the foreign body from the airways, being available for the endoscopy the rigid bronchoscope and the flexible bronchoscope.

Aim of the research was to study the endoscopic characteristics of the aspiration of foreign bodies in the airways in children and the therapeutic approach with different endoscopic techniques.

Materials and methods. The study group consisted of 30 patients with the diagnosis of FBA. The age of the patients is between 5 months and 2 years, including two children of 6 and 7 years. The material for the study was selected based on the Pulmonology Clinic of Mother and Child Institute, during the years 2018-2023.

Results. Bronchoscopy detected catarrhal endobronchitis in 53% of cases and catarrhal-purulent endobronchitis in 14 cases (47%) in children with FBA. Edema of the mucous membrane of the FB storage region was visualized in 18 cases, which make up 56%, cases of bronchial hemorrhage at the level of foreign body localization were visualized in 2 (6%) children, and the presence of granulations at the site of foreign body fixation were detected in 18 cases (60%) of ACSCR.

Conclusions. The endoscopic picture of changes in the tracheobronchial tree in children with foreign bodies depends on the age of the child, the nature of the aspirated foreign body and the duration of its presence in the airways.

Rigid bronchoscopy is the preferred therapeutic method for removing the foreign body from the airway of the child with a foreign body in the airway, and fibrobronchoscopy has a high diagnostic potential, especially for foreign bodies located distally in the bronchial tree.

Key words: foreign body aspiration, bronchoscopy

Actualitate.

Aspirația traheobronșică a unui corp străin este un eveniment care poate pune în pericol viața, deoarece poate bloca respirația prin obstrucția căilor respiratorii, afectând astfel oxigenarea și ventilația pulmonară. Aspirația de corp străin (ACS) la copii poate fi suspectată pe baza unui episod de sufocare, dacă un astfel de episod este văzut de un adult sau este amintit de copil. În schimb, prezentarea clinică a ACS fără martori poate fi subtilă, iar diagnosticul necesită o examinare atentă a istoricului, evaluarea clinică, efectuarea radiografiei toracice și a bronhoscopiei. Corpurile străine ale arborelui traheobronșic sunt o patologie frecventă de urgență care amenință viața unui copil și necesită asistență medicală imediată. Prezența complicațiilor severe în aspirarea corpurilor străine în căile respiratorii, posibilitatea decesului, dificultățile de diagnostic cu un tablou clinic incert, precum și posibilitatea de afectare cronică a sistemului bronhopulmonar fac problema corpurilor străini în căile respiratorii extrem de relevantă, mai ales în chestiuni de diagnostic precoce și tratament specializat pneumologic al copiilor cu aspirații de corpi străini.

Aspirația de corpuri străine este o cauză frecventă de mortalitate și morbiditate la copii, în special la cei cu vârsta mai mică de 3 ani. Aproximativ 80% din episoadele pediatrice de ACS apar la copii mai mici de trei ani, cu o incidență maximă între 1 an și 2 ani [4]. La această vârstă, majoritatea copiilor sunt capabili să stea în picioare și să se deplaseze independent și încep să exploreze lumea pe cale orală [12].

Natura corpurilor străine inhalate are un impact în fiziopatologie și asupra gradului de inflamație pe care îl produc. Materialele organice se pot dilata datorită absorbției de apă modificând obstrucția căilor respiratorii de la ocluzie parțială la ocluzie totală. Pe de altă parte, materialele anorganice pot ocluziona căile respiratorii provocând obstrucția căilor aeriene superioare [8]. Materialele organice se pot sparge în bucăți care se pot depune în căile respiratorii distale, ceea ce face dificilă îndepărtarea corpului străin (CS). S-a sugerat că obiectele metalice provoacă o reacție minimă, precum și corpurile străine inerte care rămân la locul lor mai mult timp și cauzează mai puține complicații [11]. Factorii care fac ca CS să fie mai periculoase includ incapacitatea de a se sparge cu ușurință, compresibilitatea și suprafața netedă și alunecoasă.

Există o gamă largă de simptome și pentru a ajunge la un diagnostic definitiv este necesar un indice de suspiciune ridicat. Sufocarea are cel mai mare factor de predicție a ACSCR și este frecvent prezentă în 75-90% din cazuri [1]. De obicei, se observă tuse persistentă și dificultăți în respirație, însă

triada clasică de respirație șuierătoare, tuse și sunete respiratorii diminuate nu este prezentă în mod universal.

O anamneză atentă este, de asemenea, importantă pentru un diagnostic definitiv de ACS. Întârzierile în diagnosticarea ACS pot fi de până la 54% din cazurile de prezentare [4]. Printre motivele acestei întârzieri se numără aspirația neintenționată de către copil, neobservată de părinți, istoricul clinic neclar sau incomplet, lipsa simptomelor și trimiterea tardivă la medic [14].

Copiii care se prezintă cu detresă respiratorie severă, cianoză și dereglări de conștiință au o adevărată urgență medicală care necesită o recunoaștere promptă, suport vital și îndepărtarea bronhoscopică rigidă a CS [12].

Semnele și simptomele ACSCR variază în funcție de localizarea CS.

CS laringotraheale sunt mai puțin frecvent, până la 17% din toate cazurile, dar sunt deosebit de periculoase și pun în pericol viața copilului pe seama spasmului reflector pe care-l pot induce. Simptomele includ stridor, respirație șuierătoare, salivație, dispnee și, alteori, modificări ale vocii [5, 9]. În cazul în care se suspectează un CS la nivel laringotraheal pe baza simptomelor (stridor, *wheezing*, dispnee și, uneori, răgușeală), trebuie efectuată o radiografie a regiunii gâtului. Acestea ar trebui să includă vederi posteroanterioare și laterale, cu brațele și umerii poziționați inferior și posterior pentru a optimiza imaginea laringelui și a traheei. Chiar dacă CS aspirat este radiotransparent, aceste filme pot sugera diagnosticul pe baza unei densități mărite și edemației subglotice [9]

CS în bronhiile mari se prezintă obișnuit prin simptome de tuse și respirația șuierătoare. Pot apărea, de asemenea, dispnee, sufocare, dificultăți respiratorii, hemoptizie, scăderea sunetelor respiratorii, febră și cianoză [2]. Bronhia principală dreaptă este cea mai frecventă localizare, urmată de bronhia stângă și de localizări în bronhiile bilaterale.

CS din căile aeriene inferioare pot prezenta un tablou clinic redus cu puține manifestări acute după episodul inițial de sufocare.

Bronhoscopia este o metoda diagnostică de certitudine pentru ACS și un procedeu terapeutic de primă intenție pentru extragerea CS din căile respiratorii, fiind disponibile pentru realizarea endoscopiei bronhoscopul rigid și bronhoscopul flexibil.

Dacă se știe că a avut loc o ACSCR sau este puternic suspectată, *bronhoscopia rigidă* este procedura de alegere pentru identificarea și îndepărtarea obiectului [7]. Bronhoscopia rigidă permite controlul căilor respiratorii, o bună vizualizare, manipularea CS și gestionarea rapidă a hemoragiilor

mucoasei [2, 13]. Prin bronhoscopie se reușește să îndepărteze cu succes CS în aproximativ 95% din cazuri, cu o rată de complicații sub 1% [4, 13]. Extracția CS se efectuează de un endoscopist experimentat pentru a minimiza riscul de complicații. Încercările nereușite de extragere a CS pot duce la o avansare a acestuia într-o poziție distală, ceea ce face mai dificilă recuperarea CS. Complicațiile majore ale extracției CS din căile respiratorii includ pneumotoraxul, hemoragia și stopul respirator, dar acestea apar rar [6].

Alternativ, *bronhoscopia flexibilă* este utilizată pentru a extrage CS în unele centre cu un nivel ridicat de experiență în această tehnică [10]. Această tehnică este de obicei limitată la adolescenții mai mari sau la adulții tineri și se utilizează un instrument de îndepărtare folosind pense de prindere, catetere cu balon sau coșuri de sârmă, cu rate de succes variabile [14]. Avantajele potențiale ale utilizării bronhoscopiei flexibile pentru extracția CS sunt evitarea anesteziei generale și capacitatea de a ajunge la bronhiile subsegmentare. Principalul dezavantaj al aceste tehnici pentru extragerea CS este riscul de a disloca CS și de a compromite și mai mult căile respiratorii.

Un CS care a fost reținut timp de mai multe săptămâni în căile respiratorii va provoca o inflamație și infecție atât de intensă în sistemul bronhopulmonar încât va produce mari dificultăți spre îndepărtarea lui. În astfel de cazuri este indicată terapie complexă cu administrare de antibiotice, ghidate după sensibilitatea culturilor obținute la bronhoscopie. În plus la aceasta, se necesită o cură de 3-7 zile de corticosteroizi sistemici pentru a ajuta la reducerea inflamației locale în arborele bronșic [3]. După un tratament adecvat cu antibiotice și corticosteroizi, CS din căile respiratorii poate fi detașabil la o a doua bronhoscopie rigidă [10, 15]. Terapia cu corticosteroizi poate duce la dislocarea CS, urmată de expectorație și deglutiție nemijlocită; prin urmare, acești pacienți ar trebui să fie supuși unei examinări fizice și unei evaluări radiografice repetate pentru a determina dacă CS este încă prezent înainte de repetarea bronhoscopiei. Dacă a doua procedură nu are succes, este posibil să fie necesară toracotomia, ca ultima posibilitate de rezolvare a cazului.

Scopul cercetării a fost studierea caracteristicilor endoscopice ale aspirației de corpi străini în căile respiratorii la copii și abordarea terapeutică cu diferite tehnici bronhoscopice cu utilizarea bronhoscopului rigid și fibroscopic.

Material și metode. Lotul de studiu a fost constituit din 30 pacienți cu diagnosticul de ACSCR. Vârsta pacienților fiind în interval de 5 luni – 2 ani, inclusiv doi copii de 6 și 7 ani. Materialul pentru studiu a fost selectat în baza Clinicii de Pulmonologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2018-2023. Studiul este cu caracter retrospectiv, bazat pe analiza datelor

înscrise în foile de observație ale pacienților supuși cercetării, explorărilor imagistice pulmonare, datelor examenului bronhoscopic. Pentru îndepărtarea corpurilor străini s-a folosit fibrotraheobronhoscopie (FTBS), care are capacități de diagnosticare mari și este o manipulare cu un nivel scăzut de traumatism. A fost indicat mai ales pentru căutarea primară a corpurilor străine ale arborelui traheobronșic, atunci când aceștia se găsesc în părțile distale ale bronhiilor și în lipsa unor date anamnestice clare privind aspirația lor. FTBS a fost efectuat cu endoscoape Olympus, prin canalul de biopsie din care s-a trecut forcepsul convențional pentru biopsie. În plus, dacă este necesar, s-a efectuat o traheobronhoscopie rigidă sub anestezie generală endotraheală. În acest scop s-a folosit un bronhoscop rigid de diferite dimensiuni și un set laringoscopic (Secția Endoscopie a Institutului Mamei și Copilului). După îndepărtarea corpului străin, arborele traheobronșic a fost igienizat cu diverse soluții (soluție de dioxidină 0,5%, soluție de acid epsilon-amino-caproic 5%).

Rezultate și discuții.

Evaluarea datelor obiective ale copiilor care au aspirat corpi străini în căile respiratorii a evidențiat diferite simptome clinice. Cele mai frecvente semne percutorii ale aspirației de corp străin au fost un ton pronunțat încadrat al sunetului pulmonar în zona corpului străin, care apare cu un blocaj valvular al bronhiei, o scurtare a sunetului pulmonar pe lângă leziune, care apare cu blocarea parțială sau completă a bronhiilor, iar auscultativ – zgomote orale transmisibile, la distanță, raluri uscate și umede buloase sau șuierătoare pe partea afectată.

Valoare distinctivă în procesul de diagnostic îl are examenul imagistic, care permite o mai bună înțelegere a proceselor patologice care au loc în ACSCR. La etapa de spitalizare și evaluare a copiilor din lotul de studiu, este evidențiată prezența pneumoniei la 63% din cazuri, în 3 cazuri aceasta fiind bilaterală și semnificativ crescând numărul medicației administrate și timpului aflării în staționar (antibiotice, corticosteroizi).

Emfizemul pulmonar a fost identificat prin metode imagistice la 18 pacienți (60%), acesta se realizează prin mecanism de tip obstructiv cauzat de CS din căile respiratorii cât și reacția protectivă locală (edem, hiperemie) ce agravează obstrucția. Emfizemul localizat din ACSCR este determinat patogenic de mecanismul de supapă și se manifestă imagistic prin hiperinflație pulmonară localizată.

Atelectazia – un alt semn imagistic sugestiv pentru ASCCR, a fost prezent în 23% din cazuri ale lotului de studiu, aceasta caracterizându-se prin colabarea alveolelor în context de obstrucție bronșică intrinsecă. Atelectazia este determinată de lipsa gazelor în alveole și denotă o afectare

restrictivă, reprezentând o variantă diferită de mecanismul emfizemului pulmonar al mecanismului de supapă.

Deplasarea de mediastin a fost constatată imagistic în 5 cazuri (16%), stare condiționată de prezența atelectaziei, dar nu neapărat prezentă în toate cazurile. Și la copiii cu hiperinflație localizată din obstrucțiile bronșice cu mecanism de supapă deplasarea mediastinului este un semn cu semnificație diagnostică pentru corpurile străine în bronhii.

Localizarea cea mai frecventă a CS în lotul de studiu este în bronhiile plămânului drept (59%), pe când bronhul stâng este interesat doar în 1/3 din cazuri – 32%. S-au întâlnit și cazuri de angajare în proces a bronhiilor ambilor plămâni în context de localizare a corpului străin endobronșic. Afectarea bilaterală este prezentă în 9% din cazuri ale copiilor incluși în acest studiu. Afectarea preponderent a bronhului drept se datorează lumenului acestuia mai mare și poziției sale mai drepte decât a bronhului stâng, care la bifurcația traheii vine sub un unghi mai ascuțit, facilitând astfel o pătrundere mai ușoară spre dreapta.

Modificările endoscopice vizualizate la copiii lotului de studiu cercetat denotă valoarea înalt informativă a metodei bronhoscopice pentru diagnosticul ACSCR. Pentru a ține cont de severitatea modificărilor bronhoscopice, au fost identificate următoarele semne de endobronșită: edem al mucoasei bronșice, hiperemia bronșică, cantitatea și caracterul secrețiilor bronșice, severitatea modelului vascular al peretelui bronșic. Astfel, bronhoscopia a depistat endobronșită catarală în 53% din cazuri și endobronșită cataral-purulentă în 14 cazuri (47%) la copiii cu ACS (tabelul 1).

Tabelul 1. Rezultatele bronhoscopiei și manifestările endoscopice în ACSCR la copii

Modificări endoscopice	Numărul de cazuri	%
Granulații	18	60
Hemoragie	2	6
Edem	17	56
Endobronșită catarală	16	53
Endobronșită purulentă	14	47

Edemul mucoasei regiunii stocării CS s-a vizualizat în 18 cazuri, care alcătuiesc 56%, cazuri de hemoragie bronșică la nivelul localizării corpului străin au fost vizualizate la 2 (6%) copii, iar prezența granulațiilor la locul de fixare a corpului străin s-au depistat în 18 cazuri (60%) de ACSCR (tabel 1).

Odată cu o creștere suplimentară a duratei prezenței unui corp străin în arborele traheobronșic, incidența endobronșitei purulente crește semnificativ, iar în cazurile de natura organică a corpului străin, caracterul purulent al inflamației în arborele bronșic a fost observat mai frecvent.

Concluzii. Tabloul endoscopic al modificărilor arborelui traheobronșic la copiii cu corpi străini depinde de vârsta copilului, de natura corpului străin aspirat și de durata prezenței acestuia în căile respiratorii. Bronhoscopia rigidă este metoda terapeutică preferabilă pentru extragerea corpului străin din căile respiratorii ale copilului cu corp străin în căile respiratorii, iar fibrobronhoscopia are un potențial diagnostic înalt, în special pentru corpii străini cu localizare distală în arborele bronșic.

Bibliografie

1. Altkorn R. et al. Fatal and non-fatal food injuries among children (aged 0-14 years). // International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2008. № 7 (72). C. 1041–6.
2. Burton E. M. et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in children. // Southern medical journal. 1996. № 2 (89). C. 195–8.
3. D’Souza J. N. et al. Age based evaluation of nut aspiration risk // Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2020. № 1 (49).
4. Eren S. et al. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. // Annals of tropical paediatrics. 2003. № 1 (23). C. 31–7.
5. Hanba C. et al. Consumer product ingestion and aspiration in children: A 15-year review. // The Laryngoscope. 2017. № 5 (127). C. 1202–1207.
6. Ikenberry S. O. et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions // Gastrointestinal Endoscopy. 2011. № 6 (73). C. 1085–1091.
7. Khorana J. et al. Foreign body ingestion in pediatrics: Distribution, management and complications // Medicina (Lithuania). 2019. № 10 (55).
8. Kinsey C. M. et al. Evaluation and management of pill aspiration: case discussion and review of the literature. // Chest. 2013. № 6 (143). C. 1791–1795.
9. Lima J. A. Laryngeal foreign bodies in children: a persistent, life-threatening problem. // The Laryngoscope. 1989. № 4 (99). C. 415–20.
10. Rodrigues A. J. et al. Bronchoscopic techniques for removal of foreign bodies in children’s airways. // Pediatric pulmonology. 2012. № 1 (47). C. 59–62.
11. Rotaru-Cojocari D., Rascov V., Svetlana Șciuca . Aspirația de corpi străini la copii – considerații clinico-epidemiologice În: *Culegerea materialelor științifice a Conferinței Naționale cu participare internațională „IMSP Institutul mamei și Copilului – 40 ani de activitate”*, 3-5 noiembrie 2022, pp. 160-166. ISSN 1810-5289
12. Șciuca Svetlana. Aspirațiile de corp străin în respirologia pediatrică. In: *Buletin de Perinatologie*, 2018, vol.80, nr. 4, pp. 59-63. ISSN 1810-5289
13. Sersar S. I. et al. Inhaled foreign bodies: presentation, management and value of history and plain chest radiography in delayed presentation. // Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006. № 1 (134). p. 92–99.
14. Tang L.-F. et. al. Airway foreign body removal by flexible bronchoscopy: experience with 1027 children during 2000-2008. // World journal of pediatrics : WJP. 2009. № 3 (5). C. 191–195.
15. Xu B. et al. Management of Inedible Airway Foreign Bodies in Pediatric Rigid Bronchoscopy: Experience From a National Children’s Regional Medical Center in China // *Frontiers in Pediatrics*. 2022. (10). C. 891864.

PNEUMONIA ÎN ERORILE ÎNNĂSCUTE ALE SISTEMULUI IMUN

Cristina Tomacinschii^{1,2}, Svetlana Sciuca^{1,2}

¹Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

Abstract

Pneumonia este o inflamație acută a sistemului respirator inferior și este una dintre principalele cauze de deces în rândul copiilor din întreaga lume. Când un copil se confruntă cu pneumonie recurentă, e necesar de luat în considerare inclusive imunodeficiențele primare ca o posibilă cauză. Vom exemplifica prin prezentarea unui caz clinic de plumonie recurentă.

PNEUMONIA IN INBORN ERRORS OF IMMUNITY

Cristina Tomacinschii^{1,2}, Svetlana Sciuca^{1,2}

¹Pneumology Clinic, Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu SUMPh

²Institute of Mother and Child, Pneumology Clinic

Abstract

Pneumonia is an acute inflammation of the lower respiratory system and is one of the leading causes of death among children worldwide. When a child experiences recurrent pneumonia, it is necessary to consider primary immunodeficiencies as a possible cause. We will exemplify this by presenting a clinical case of recurrent pneumonia.

Introducere:

Pneumonia este o inflamație acută a sistemului respirator inferior și este una dintre principalele cauze de deces în rândul copiilor din întreaga lume. Datorită progreselor și implementării vaccinurilor, numărul copiilor sub cinci ani care decedează de pneumonie a scăzut semnificativ [2].

Pneumonia recurentă este definită ca ≥ 2 episoade într-un singur an sau ≥ 3 episoade vreodată, cu dispariția infiltratelor de pe radiografia cutiei toracice între episoade [3]. Pneumonia recurentă apare la 7,7–9% din toți copiii cu pneumonie [4-7], etiologia variind în funcție de localizare, care poate implica un singur sau mai mulți lobi, unilateral sau bilateral.

Când se confruntă cu un copil cu pneumonie recurentă, sunt adesea luate în considerare următoarele diferențe [4-7]:

- Boală cardiacă congenitală (sunturi de la stânga la dreapta, de exemplu, defect septal ventricular).
- Sindromul de aspirație [de exemplu, boala de reflux gastroesofagian (GER)].
- Malformație pulmonară congenitală (de exemplu, emfizem lobar congenital).
- Fibroza chistica și diskinezia ciliară.
- Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Cu toate acestea, lista este incompletă fără mențiunea IDP/IEI [4]

Erorile înnăscute ale imunității (IEI) sau anterior numite imunodeficiențe primare (IDP) cuprind o multitudine de defecte ale unei singure gene, care duc la *deteriorarea structurii sau a funcționării sistemului imunitar*.

Sistemul imun este compus din trilioane de celule și caracterizat genetic prin rearanjarea somatică care generează diversitate pentru a face față unei mari varietăți de microorganisme intruse, având un grad ridicat de precizie [8]. Măduva osoasă produce celule precursorale ale sistemului imun înăscut (macrophage, neutrofile) și adaptativ. Sistemul imun adaptativ numit așa întrucât s-ar putea adapta să lupte cu oricare agent patogen este reprezentat de limfocitul B care produce imunoglobulinele serice

Fiecare imunoglobulină are o funcție specifică:

- IgG – responsabil pentru combaterea infecțiilor, având capacitatea de a traversa placentă, conferind astfel imunitate pasivă fătului și nou-născutului.
- IgM – primul anticorp format ca răspuns la un antigen; mai eficient decât IgG în fixarea complementului.
- IgA – prezentă în secreții; protejează suprafețele corpului și apără intestinul împotriva microorganismelor.
- IgD – obscur.
- IgE – implicate în reacții alergice și în eliberarea histaminei [4-7, 10];

Astfel sistemul respirator, pe lângă faptul că este un organ vital pentru schimbul de gaze, este un component imun esențial, expus continuu mediului extern. Defectele genetice care afectează funcția imună, include afectarea pulmonară ca manifestare inițială și/sau primară. Tipurile frecvente de boli pulmonare observate în IEI includ complicații infecțioase și un grup divers de boli pulmonare interstițiale difuze. Deși leziunile pulmonare din IEI au fost atribuite istoric infecțiilor recurente, contribuțiile căilor autoimune și inflamatorii potențial vizate sunt acum din ce în ce mai recunoscute [4-7, 11].

Datele teoretice, vor fi exemplificate cu un caz din practica clinică.

Caz clinic: Pacientul de sex masculin prezintă de la vârsta de 4 luni multiple episoade de infecții respiratorii inferioare, inclusiv episoade de pneumonie și bronhopneumonie. Fiecare episod de boală necesita spitalizare și tratament prin antibioticoterapie în unele cazuri combinată cu durată de 7-10 zile minim.

Luând în considerare episoadele multiple de pneumonii, care conform definiției se includeau în pneumonie recurentă pacientul a necesitat un spectru larg de investigații pentru a fi excluse posibilele cauze ale recurenței.

Pentru excluderea unei posibile malformații cardiace a fost efectuată o electrocardiogramă și o ecocardiografie cu doppler, rezultatele investigațiilor fiind fără careva particularități. Totodată a fost efectuată o scanare mai aprofundată a cutiei toracice prin computer tomografie de înaltă rezoluție, fiind evidențiate multiple opacități, zone de fibroză și bronșectazii de tracțiune și cilindrice.

Afectarea pulmonară la evaluarea imagistică și multiplele episoade de infecții a impus diagnosticul diferențial cu o posibilă Fibroză chistică, care a fost ulterior exclusă prin 2 teste de sudoare în limitele normei.

La examenul obiectiv al pacientului au fost evidențiate unele particularități: amigdalele palatine erau absente, iar ganglionii limfatici nu au fost palpabili (Notă: creșterea limfoidă este la apogeu în 2-8 ani de viață)

Din investigațiile de laborator de bază, analiza generală de sânge și examenul biochimic al sângelui erau fără particularități, dar la sigur statutul imun al pacientului era unul imunodeprimat, în planul de diagnostic fiind inclus și un test rapid pentru virusul imunodeficienței umane care a ieșit nereactiv. Acest test a fost urmat de evaluarea lanțului umoral prin imunoglobuline serice: IgG=53 mg/dL (700–1600), IgA =30 mg/dL (70–400), IgM=9 mg/dL (40–230), toate fiind la nivele minime. Iar în imunofenotiparea limfocitară profil de bază (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16), celulele B (CD19) reprezentau o cantitate extrem de mică 0,25% (N 10-15%).

Astfel, pacient de gen masculin cu un istoric de multiple pneumonii, bronhopneumonii cu debut de la vârsta de 4 luni (atunci când se epuizează imunitatea pasivă reprezentată de IgG transplacentare), care la examenul obiectiv prezintă minus țesut limfoid cu amigdalele și ganglioni limfatici absenți, iar în examinările de laborator prezintă imunoglobuline serice scăzute și celule B absente devine suspect pentru o imunodeficiență primară, fiind ulterior confirmat genetic cu: Agammaglobulinemie X linkată.

Criteriile de diagnostic pentru agammaglobulinemie (ESID 2015, Soresina A., Malahoui N., Ochs H., Quinti I.) [1]

Limfocite B circulante (CD19 și CD20) sub 2%, preferabil în două determinări diferite și număr normal de celule T (CD3, CD4, CD8)

Și IgG serice sub: 200 mg/dl la sugari mai mici de 12 luni; 500 mg/dl la copii peste 12 luni

Sau IgG normal cu nivele IgA și IgM sub 2SD

Și debutul infecțiilor recurente sub vârsta de 5 ani

Sau istoric familial matern pozitiv pentru agamaglobulinemie

Concluzie. Copiii care prezintă pneumonie recurentă și/sau persistentă, pneumonie cauzată de organisme neobișnuite trebuie investigați pentru o posibilă deficiență imunitară. Defectele celulelor B sunt prezente în mod obișnuit cu infecții sinopulmonare recurente. Determinarea imunoglobulinelor serice este un test important și rentabil pentru evaluarea acestor pacienți.

Bibliografie:

1. Criteriile de diagnostic pentru agamaglobulinemie, ESID 2015, Soresina A., Malahoui N., Ochs H., Quinti I
2. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e47e57
3. Wald ER. Recurrent and nonresolving pneumonia. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 46–58
4. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 190–194.;
5. Ciftci, j E, Gu`nes, M, Ko`ksal Y, et al. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 212–215.;
6. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, et al. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1170–1173.;
7. Panitch HB. Evaluation of recurrent pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 265–266
8. Rizzo M.C. Avaliação da Imunidade. *Pediatria* 1993;29(3)
9. MEI, Mei, et al. Underlying causes and outcomes of recurrent pneumonia in hospitalized children. *Pediatric Pulmonology*, 2023, 58.6: 1674-1682.
10. GEORGE, Kalpana; GOVINDARAJ, Geeta. Infections in inborn errors of immunity with combined immune deficiency: a review. *Pathogens*, 2023, 12.2: 272.
11. GUTIERREZ, Maria J., et al. The lung in inborn errors of immunity: From clinical disease patterns to molecular pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022.

SINDROMUL DE TUSE CRONICA LA COPIL – VIZIUNI NOI ȘI TERAPII CONTEMPORANE

Svetlana Șciuca

Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CHRONIC COUGH SYNDROME IN CHILDREN – NEW INSIGHTS AND CONTEMPORARY THERAPIES

Summary

Chronic cough – the cough that persists for more than 3-4 weeks and is mainly a clinical syndrome of illnesses with a seat in the respiratory tract, but other organs and systems can also be involved in making the cough with recurrent characteristics.

Chronic cough is a sign that requires a multidisciplinary diagnostic approach with the involvement of specialist doctors with different profiles and specializations. Nosological polymorphism with multisystem involvement of chronic cough in children. Therapeutic management will be elaborated and adjusted to the confirmed nosological entities. Monitoring of children will be carried out in teams of family doctor - pediatrician - specialist doctor

Tusea cronică – tusea care persistă mai mult de 3-4 săptămâni și preponderent este un sindrom clinic al maladiilor cu sediu în căile respiratorii, dar și alte organe și sisteme pot fi implicate în realizarea tusei cu caracteristici recurente. Această definiție elimină tusea într-un context de episod infecțios acut al căilor respiratorii, care se soluționează rapid în termen de o săptămână până la 2-3 săptămâni. Tusea cu o durată mai mult de 3-4 săptămâni denotă a fi martorul unei patologii importante prin caracter recidivant sau cronic [3, 5, 10].

Incidența maladiilor sistemului respirator în țară constituie în mediu $277,4 \pm 10,1\%$, iar în morbiditatea pediatrică ponderea bolilor respiratorii depășește $1/3$ din numărul total de maladii la copii. Mai multe entități nozologice bronhopulmonare se realizează clinic prin tuse recurentă sau cronică. Bronșita bacteriană trenantă, bronșita cronică, astmul bronșic, bronșiectaziile, malformațiile bronhopulmonare, maladiile ereditare cu implicare pulmonară constituie $1,4-1,8\%$ din bolile aparatului respirator înregistrate la copii. Bronșita bacteriană prelungită (trenantă) este caracterizată

printr-o tuse umedă care răspunde de obicei la un curs de 2 săptămâni de terapie cu antibiotice, fără altă cauză care să explice tusea. Bronșitei cronice îi revine după diferite statistici 26-42% din totalitatea afecțiunilor bronhopulmonare cu caracter recurent, cronic la copii. Prevalența acestei maladii în populația de copii din Republica Moldova se estimează la cota de 1,9-9,2‰ în subdiviziunile teritoriale. Conform statisticelor oficiale se constată o tendință de creștere a prevalenței bronșitei cronice la copii în ultimii zece ani de la 2,91 până la 3,4 la 1000 de copii; incidența bronșitelor cronice la fel are o tendință ușoară de creștere de la 0,84 până la 1,002 la 1000 de copii [8, 10, 11, 13].

Factori de risc pentru sindromul de tuse cronică la copil cu afecțiuni cronice ale arborelui bronșic presupune antecedente de recurențe de inflamații bronșice influențată de acțiunea *factorilor de risc* cu potențial predispozant și favorizant pentru maladiile bronhopulmonare tenace, recurente, cronice.

Factorii predispozanți au tangențe cu *determinismul* eredo-familial și presupun un istoric familial de morbiditate bronhopulmonară cronică – astm bronșic, bronșita cronică, BPOC, boli ereditare cu afectare respiratorie la membrii familiei. Predispoziția individuală a copilului pentru afecțiuni cronice bronhopulmonare are un substrat cu determinism genetic, iar unele maladii, cum ar fi fibroza chistică, deficitul de alfa-1 antitripsină, sunt maladii ereditare cu atingere pulmonară generată de caracteristicile genotipice.

Factorii favorizanți pentru maladiile bronhopulmonare cronice pot fi de proveniență *endogenă și exogenă*. *Riscurile* cu potențial endogen sunt stările de fond ale copilăriei mici, anomalii constituționale limfatice, diatezele alergice, tulburările de nutriție, anemiile deficitare, rahitismul și sechelele postrahitismale, deformații ale toracelui de tip scolioză, spate plat, cutie toracică în carenă, torace infundibular. Sunt de menționat în context favorizant maladiile somatice asociate, patologiile cronice extrarespiratorii decompensate cardiovasculare, imunodeficiențele primare și secundare, care produc un impact negativ asupra reactivității organismului copilului și sistemului imun, facilitează o imaturitate morfofuncțională multisistemică, care sunt implicate patogenice în producerea fenomenelor cronice ale leziunilor bronhopulmonare în perioadele copilăriei, dar și cu o persistență ulterioară în vârstele adultului [1, 9, 12].

Factorii de risc favorizanți de proveniență exogenă cu impact pentru realizarea maladiilor bronhopulmonare recurente includ alimentarea artificială a copilului în perioada sugarului, utilizarea în rațiunea alimentară a produselor cu aditivi, coloranți, aromatizanți, conservanți, emulgatori, care sensibilizează organismul copilului, inclusiv și sistemul respirator.

Factorii de mediu prezintă un interes favorizant pentru structura factorilor de risc exogeni ai maladiilor respiratorii cu caracter recurent și cronic. Nocivitățile habituale din condiții rezidențiale și

ocupaționale, factori de poluare atmosferică în condițiile tehnogene actuale favorizează recidivarea frecventă a maladiilor respiratorii de etiologie infecțioasă la populația pediatrică și în special a copiilor de vârstă mică, care frecventează instituții preșcolare și preuniversitare. Microambianța habituală a copilului cu tuse recurentă/cronică deseori este expusă aeropoluanților, cum ar fi substanțele organice și anorganice sub formă de fumuri, vapori, pulberi, dar și arderea lemnului sau altor combustibile utilizate în instalațiile de încălzire, sobe. Acești agenți inhalatorii determină impactul efectelor nocive ale substanțelor toxice eliminate din ardere, produc un impact sistemic nociv asupra sistemului imun, proceselor biochimice și subcelulare care facilitează dezvoltarea afecțiunilor bronhopulmonare repetate, bronșitelor recurente, astmului bronșic, formelor severe de boli pulmonare cu caracteristici cronice, care se produc clinic prin sindrom de tuse cronică.

Riscuri habituale cu impact alergizant pentru căile respiratorii ale copilului produc mușcăturile și igrasia, precum și o multitudine de factori biologici, alergenii animalelor și păsărilor ce convețuiesc în mediul de habitat al copilului. Efectele de sensibilizare prin inhalarea acestor agenți determină producerea unor fenomene de inflamație persistentă, iar în timp profunzimea proceselor se pot încadra în caracteristici patomorfologice ale unor entități respiratorii cu semne de tuse recurentă. O multitudine de condiții nesatisfăcătoare ale mediului casnic determinate de temperaturi subnormale, umiditate exagerată, ventilație necalitativă a locuințelor, condițiile igienice și socioeconomice precare, supraaglomerarea prezintă o listă semnificativă a factorilor de risc cu impact negativ pentru producerea maladiilor cu caracter cronic al sistemului bronhopulmonar al copiilor.

Anturajul de habitat al unor copii este marcat de impactul fumului de țigară, iar tabagismul pasiv este recunoscut ca un factor de risc pentru inflamații chimice a căilor aeriene respiratorii ale copilului. Familiile de fumători cu obiceiuri tabagice constituie un mediu în care copilul contactează mai frecvent bronșite, pneumonii cu caracteristici clinic-evolutive de recurențe și evoluții spre maladii bronhopulmonare cronice. Cercetările multiple din domeniul pneumologiei pediatrice demonstrează concludent interrelația bronhopatiilor cronice ale copilului, astmului pediatric și părinții fumători. Tabagismul este un factor de risc în sporirea incidenței și exacerbarilor astmului bronșic, bronșitei cronice, în special, pentru copiii școlari și adolescenții care fumează. Părinții fumători ca regulă prezintă și maladii cronice respiratorii, fiind și o sursă permanentă de germeni pneumotropi prin tuse cronică cu expectorații, flegmă, colonizări cronice cu germeni bacterieni.

Factorii de risc ecologici prin noxele atmosferice de origine tehnogenă, cum sunt vaporii industriali, substanțele ionizante, gazele de eșapament, aerosolii și pulberile din producerile industriale sunt etichetate cu efecte semnificative negative pentru sănătatea respiratorie a copiilor expuși acestor agresiuni ai mediului ambiant. Republica Moldova cu tradiții avansate ale agriculturii este dominată

de utilizarea excesivă a chimicaterelor agricole, îngrășămintelor minerale, pesticidelor, ierbicidelor, care generează riscuri ecopatologice pentru starea de sănătate a copiilor, sporind indicii morbidității infantile, inclusiv prin diferite afecțiuni respiratorii în variante cu caracter recurent/cronic și prezentare clinică prin tuse persistentă. Astfel, anturajul ecologic nefavorabil prin inhalarea agenților agresivi generează procese inflamatorii hiperregice cu caracteristici cronice, deseori fenomene bronhoobstructive, cum ar fi astmul bronșic [1, 8, 11].

Aeropoluanții și alergenele alimentare prin exerciții iritante și efecte alergizante frontale și locale asupra sistemului respirator contribuie la inițierea fenomenelor imunopatologice, care își au prezentare clinică în simptomat bronhoobstructiv la copii cu bronșite cronice. Se impun a fi menționate abuzurile farmacoterapeutice în asistența copiilor bolnăvicioși cu accent pe antibiotice, antiinflamatoare, efectele adverse de tip alergic ale cărora sunt bine cunoscute, favorizând prin aceasta mecanismelor patogenice în evoluția maladiilor cronice cu sediu în sistemul respirator.

Cauze infecțioase și inflamatorii ale tusei cronice. Structura nozologică a maladiilor cronice ale sistemului respirator, care se prezintă clinic prin tuse recurentă, cronică: infecții ale căilor respiratorii superioare, cum ar fi rinitele, sinuzitele, faringitele, laringitele, dar și bolile căilor aeriene inferioare – bronșita cronică, bronșiectazii, astmul bronșic, malformațiile bronhopulmonare, boli ereditare cu afectare pulmonară, fibroze pulmonare.

În contextul sindromului de tuse cronică la copil se impun a fi menționate cauzele primare – pneumonii segmentare, sindromul de lob mediu, pneumoniile destructive, pneumonii complicate cu pleurezii, displazia bronhopulmonară, aspirațiile de corp străin, aspirațiile recurente gastrice, drip sindrom în boile cronice ORL, astmul bronșic, infecțiile atipice bronhopulmonare, tuberculoza pulmonară, bronșita cronică, bronșiectaziile.

O problemă actuală în practica pediatrică este categoria de copii cu *infecții respiratorii repetate*, cu episoade infecțioase trenante sau grave, care fac parte inițial din grupul de copii frecvent bolnavi, iar ulterior multe cazuri evoluează spre procese cronice ale sistemului respirator, inclusiv și bronșita cronică. Infecțiile respiratorii se caracterizează prin contagiozitate foarte mare, de aceea incidența lor este în relație directă cu numărul și gradul expunerii, iar cei mai afectați sunt copiii ce frecventează instituțiile preșcolare și școlare. Recurențele infecțiilor respiratorii, în special, a celor de etiologie virală, produc efecte de deteriorare a mecanismelor de protecție locală în sistemul bronhopulmonar, inițierea unor procese morfologice cu caracteristici cronice și simptomatologie respiratorie persistentă. Inflamația bronșică recurentă incriminată de virusurile respiratorii și aeropoluanți constituie un factor etiopatogenic decisiv în formarea hiperreactivității bronșice, care determină instalarea mecanismelor

patogenice ale bronhopatiilor cronice, astmului bronșic, pentru care tusea este un simptom caracteristic al exacerbărilor, dar deseori și în perioadele intercrize.

Este justificat rolul patogenetic al *inflamațiilor sistemului ORL* – rino-sinuzitele cronice infecțioase și alergice, hipertrofia de vegetații adenoide, polipoze nazale, amigdalitele cronice, care pot evolua cu sindromul *drip* realizat prin eliminări rino-faringiene persistente. Secrețiile din sinuzite, rinite și faringite recurente, în special cele cu etiologii infecțioase, bacteriene creează condiții favorizante pentru extinderea fenomenelor cronice în căile aeriene inferioare cu implicarea arborelui bronșic, parenchimului pulmonar. În patogenia *drip*-sindromului este de menționat fenomenle de stimulare a receptorilor laringieni sau traheali de către secrețiile care se preling din sinusurile nazale/paranazale sau de mediatorii inflamației din aceste sectoare, care penetrează în căile aeriene. Caracteristicile clinice în tusea recurentă rinofaringiană și sinuzală prezintă unele particularități – tusea este nocturnă la intervale de 2-3 ore, poate fi și matinală, productivă, fără expectorații din cauze, că copiii înghit mucozitățile sau realizează o eliminare nazală; copiii mai mari pot indica la o cefalee pulsativă [1, 9, 11].

Cauze de aspirații recurente gastrice: în reflux gastroesofagian, fistulă traheobronșică, tulburări de deglutiție. Fenomenului microaspirației cronice cu conținut gastric la copiii cu reflux gastroesofagian actualmente și se atribuie un impact nefast în recurența și persistența proceselor bronșitice. Tusea cronică este o manifestare importantă a BRGE la nivelul organelor respiratorii. Acest simptom frecvent stă la baza erorilor medicale de hiperdiagnostic a altor maladii care evoluează cu sindromul de tuse recurentă. Din această cauză, este necesară examinarea clinico-explorativă detaliată a tuturor pacienților cu tuse cronică, în deosebi de etiologie neclară, în scopul excluderii unor cauze posibile, cum ar fi sinuzita cronică cu pasaj retrnazal al mucusului pe peretele posterior al faringelui, astmul bronșic, BRGE și alte maladii. Conform datelor statistice, 90% din cauzele tusei cronice revin primelor trei poziții, iar BRGE poate fi cauza tusei recurente în 10-70% cazuri [7, 8, 13, 14]. Înainte de vârsta mersului, RGE este foarte frecvent la copilul sugar, iar după vârsta de 1-2 ani copilul începe să contacteze infecții respiratorii banale, în special dacă frecventează instituții de copii. Pentru un diagnostic diferențial tratamentul antireflux de probă este cel mai adesea suficient la această vârstă, iar simptomele de reflux dispar.

Frecvența refluxului gastro-esofagian în populația de copii este relatată la valori de 19,3-80%. Tusea în refluxul gastro-esofagian se poate realiza la copii după vârsta de 1 an 6 luni, problema este de a ști dacă tusea și alte simptome respiratorii sunt legate de refluxul gastroesofagian. Diagnosticul tusei, astmului bronșic, infecțiilor respiratorii recurente prin RGE este unul dintre cele mai dificile în pediatrie. Diagnosticul acestor stări se bazează pe istoricul morbid, antecedente de vome sau de

regurgitații, tuse postural, tuse după alimentare, în poziție orizontală după alimentația copilului, eructații, pirozis, prezența unui reflux gastro-esofagian în examenul endoscopic, esofagitei de reflux, dispariția tusei sub tratamentul de probă antireflux și reapariția după sistarea acestuia, persistența simptomelor de tuse, tahipnee, raluri sibilante corelate cu refluxul în cursul efectuării pH-metriei esofagiene în 24 ore.

Cercetarea prin pH-metrie esofagiană în 24 ore este examenul de elecție pentru confirmarea RGE acid la un copil care are un simptom sau o afecțiune a căror cauze obișnuite au fost eliminate și a căror natură poate face să se suspecteze un RGE, chiar în absența vărsăturilor sau regurgitațiilor abundente. RGE este frecvent la un copil mic cu respirație zgomotoasă și tușitor, sugarii și copiii mici cu RGE răspund puțin la medicația cu bronhodilatatoare. De menționat semnele clinice – tusea, *wheezing*-ul, maleza, infecțiile respiratorii, sinuzitele, laringitele și otitele recidivante, care se pot asocia cu alte manifestări, cum sunt obstrucția mecanică a căilor respiratorii, inhalarea particulelor alimentare iritante și infectante, inducerea de tulburări respiratorii reflexe ca spasmul laringean, bronhoconstricția, hipersecreția traheo-bronșică, edemul mucoasei respiratorii.

Simptomele extradigestive sunt identificate la $\frac{1}{3}$ din bolnavi cu BRGE, $\frac{1}{3}$ copii cu astm bronșic prezintă comorbiditate cu BRGE, 46% din *wheezing*-uri înregistrate sunt anticipate de un episod de reflux gastroesofagian acid, 32% de evenimente bronhoobstructive sunt anticipate de reflux alcalin, bronșita cronică și fibroza pulmonară prezintă comorbiditate cu BRGE în 33-90%, iar afecțiunile ORL recidivante – în 5-10% [1, 7, 8, 13].

Tusea recidivantă sau cronică constituie simptomul principal al sechelelor atreziilor esofagiene. Mecanismele de inducere a tusei sunt numeroase: refluxul gastro-esofagian favorizat de un brahi-esofag, dischinezie traheobronșică în relație cu fistula, stagnarea și infecția secrețiilor în fundul de sac rezidual al fistulei ligaturate, apariția unei fistule secundare. Investigațiile endoscopice sunt indispensabile pentru a expertiza acest tip de tuse. Frecvența tusei, a episoadelor bronhoobstructive și a bronșitelor recurente poate diminua după vârsta de 6-7 ani.

Una din principalele maxime ale pediatriilor este de a medita și la un corp străin aspirat în fața oricărui episod respirator dramatic, subit instalat. Accidentul inițial, însă este adeseori necunoscut de către părinți sau neglijat. În aceste cazuri, cel puțin pentru o perioadă, tusea diurnă și nocturnă poate fi singurul simptom, în lipsa sindromului febril. Diagnosticul se bazează pe asimetria datelor stetoacustice – murmur vezicular diminuat sau înăsprit, o asociere în timp a ralurilor localizate. Cele mai importante criterii diagnostice sunt anomalii radiologice unilaterale, care pot arăta un emfizem obstructiv – hiperinflație localizată, hiperclaritate pulmonară unilaterală cu distensie, care patogenice se realizează prin mecanismul unei obstrucții de supapă și este relatată în 50-80% din cazuri. Un alt

mecanism al persistenței corpurilor străini în arborele bronșic este obstrucție intrinsecă cu atelectazie de segment/lob, cu retracție a structurilor alveolare. Tehnicile bronhoscopice permit diagnosticul cu certitudine și extracția corpului străin, care trebuie efectuată cât mai precoce, în primele zile după evenimentul de penetrare. Extracția tardivă a corpului străin din bronhii crește riscul sechelelor bronho-parenchimotoase cu riscuri majore de a se dezvolta procese cronice bronhopulmonare – bronșiectazii, distrucții pulmonare, pneumofibroze, fibroatelectazii [1, 3, 6].

Caracteristici generale ale tusei cronice. Tusea uscată caracterizează debutul infecțiilor respiratorii, care pot cauza exacerbarea bolilor cronice bronhopulmonare. Tusea asociată afecțiunilor de genăză alergică, cum ar fi astmul bronșic, rinitele și sinuzile alergice, are caracteristicile unei tuse uscate. Și pentru cazurile de tuse psihogenă este caracteristic un aspect de tuse uscată – în accese, crize necontrolate de tuse, iar uneori tuse cu tonalitate „metalică” din cauza suprasolicitării cordelor vocale la crizele multiple, repetate de tuse. Tusea psihogenă poate fi de tip bizar, ca un claxon, cu caracter dur.

Tusea productivă, cu expectorații la copiii mari este prezentă în infecțiile căilor aeriene, bronșitele recurente și cronice, bolii pulmonare cronice. Tusea paroxistică, în accese chnuitoare se produce la copii cu tuse convulsivă, aspirații de corp străin traheobronșic, în infecțiile atipice cu *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae/hominis*, în dischineziile ciliare, în fibroza chistică. Chlamidiază respiratorie se poate prezenta și prin tuse sacodată, iar în condițiile unui diagnostic tardiv tusea va avea o evoluție prelungită, recurentă și riscuri de cronicizări bronhopulmonare. Tusea cu caracter intermitent, productivă caracterizează bronșita cronică, malformațiile bronhopulmonare, bronșiectaziile, astmul bronșic [9,12, 15].

Condițiile de apariție a tusei sunt importante pentru evaluarea etiologică și nozologică a bolilor care se asociază cu tuse cronică. Tusea indusă de efort fizic sugerează cel mai frecvent un astm bronșic, bronșita astmatică, care patogenie este determinată de hiperreactivitatea bronșică. Unele boli cronice severe, ca fibroza chistică și bronșiectazie, se caracterizează prin tuse în accese, inclusiv și în context de efort fizic. Tusea declanșată la expuneri de poluanți atmosferici poate fi prezentă în tabagism, hiperreactivitate respiratorie, astm bronșic, iar tusea la expuneri de polenuri – în polinoze respiratorii, rinită alergică, sinuzită alergică, astmul. Sindromul de tuse cronică la expuneri de prafuri caracterizează o sensibilizare alergică respiratorie la praf, acarieni din astmul bronșic atopic. Tusea produsă în poziție orizontală a copilului, postprandial este cauzată de regurgitare, reflux gastroesofagian; aceasă tuse poate perista în primele ore ale somnului nocturn.

Tusea care dispare în timpul somnului copilului este o tuse habituală, psihogenă sau o simulare a tusei, care poate fi realizată de copii conștient [6, 14]. După vârsta de 10 ani tusea poate fi psihogenă

și se poate declanșa la un copil mare sau adolescent, care are aspectul unei sănătăți excelente, dar este foarte anxios și realizează crize de tuse necontrolate. Tusea psihogenă cuprinde mai multe entități din care două sunt mai importante: tusea pubertară lătrătoare cu tic respirator izolat și tusea psihogenă spasmodică. În patogenia tusei psihogene se implică perturbarea relațiilor sociale copil-părinți sau copil-profesor, iar pentru diagnosticul final se atribuie un rol concludent specialistului psiholog și psihiatrului.

Timpul de producere a tusei poate orienta pentru un diagnostic etiologic. Astfel, tusea matinală cu expectorații, care se acumulează în arborele bronșic pe perioada nopții când copilul doarme în poziție orizontală, este sugestivă pentru boala bronșiectatică, bronșiectazii congenitale, bronșita cronică, malformații bronhopulmonare. Tusea nocturnă spre dimineață în condiții de hiperexcitare a *n.vagus* caracterizează exacerbările de astm bronșic, bronșită astmatică și deseori este urmată de accesele astmatice, sufocare. Tusea nocturnă productivă repetitivă la interval de 2-3 ore ar putea orienta spre diagnosticul de sinusită cronică, pentru care nu este caracteristică tusea în poziție verticală din motivul unui drenaj extern al secrețiilor nazale sau deglutiției lor în stomac. Tusea la începutul somnului, postprandial în poziție orizontală impune suspectarea refluxului gastroesofagian, care la copii se întâlnește frecvent din cauze fiziologice de vârstă. Tusea cu producere de la primele deglutiții alimentare ale nou-născutului este tipică pentru fistulă traheo-esofagiană, aceste circumstanțe se asociază cu accese de apnee, raluri crepitante difuze în pulmoni, desaturări severe de oxigen în sânge [1, 6, 9, 12].

Agenții cauzali ai acutizărilor de bronșită sunt de etiologie virală și bacteriană. Episodul de recidiv al bronșitei cronice în majoritatea cazurilor este declanșat de o viroză respiratorie, rolul etiologic al căreia este confirmat prin titrele diagnostice ale anticorpilor specifici; în unele cazuri se atestă infecție mixtă viro-bacteriană sau asocierea cu agenți atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothylia pneumoniae*). Caracteristică pentru infecțiile bronhopulmonare recurente este virusemia persistentă pe o durată de 2-3 luni, care induce sensibilitatea sporită a arborelui bronșic către infecțiile cu virusuri, facilitând instalarea unui teren agreabil pentru producerea recidivelor noi ale procesului inflamator bronșic. Implicarea germenilor pneumotropi în geneza recrudescențelor bronșitice inițial poartă un caracter secundar ca factor etiologic asociat infecției virale declanșatoare a puseului morbid, însă această floră bacteriană contribuie unor evoluții trenante și proceselor de recuperare necalitative, care lasă amprente defavorizante asupra substratului morbid. Explorările microbiologice și serologice confirmă semnificația etiologică a pneumococului, *H.influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* în acutizările bronșitei cronice pentru 50-75% cazuri clinice [9,11, 13].

Investigații diagnostice în sindromul de tuse cronică la copii.

Algoritmul diagnostic pentru copilul cu tuse recurentă/cronică impune un program explorativ complex, care prevede un set de explorări de primă intenție, cum ar fi hemoleucograma, radiografia pulmonară, cercetări bacteriologice și serologice pentru etiologii bacteriene, cu virusuri. La etapele ulterioare ale programului explorativ se impun metode funcționale respiratorii, investigații imagistice prin CT pulmonară, scintigrafie pulmonară, cercetări endoscopice – bronhoscopie, FGDS, investigații citologice și patomorfologice, microscopie electronică, cercetări molecular-genetice, dar și alte metode paraclinice (fig.1) [11, 12]

Explorările paraclinice în acutizarea bronșitei cronice și altor maladii cronice bronhopulmonare atestă o leucocitoză cu variații în relație cu germeii incriminați și tendințe spre accelerarea VSH-ului și o eozinofilie minimă în contextul sindromului obstructiv, iar unele situații clinice pot evolua fără modificări patologice hemoleucografice.

Cercetările spirometrice depistează disfuncții respiratorii la majoritatea copiilor cu bronșită cronică, prin care se pun în evidență dereglări ventilatorii de tip obstructiv, mai rar de tip mixt și restrictiv. Un element specific spirometric sunt tulburările de permeabilitate a bronhiilor de calibr mic – semn de hiperreactivitate bronșică, integrată organic în mecanismele patogene ale bronșitei cronice. Dereglările obstructive depistate la unii copii reflectă deteriorarea mecanicii respiratorii, care este specifică variantei obstructive a maladii.

Tabloul radiologic standard fixează la acești copii accentuarea difuză a desenului pulmonar, infiltrații peribronșice, reacții parahilare pronunțate cu alterări structurale (desen trabecular, deformații reticulare), în variantele obstructive semne de hiperinflație pulmonară, care pe fundal de remisiune devin mai puțin pregnante, dar persistă. Accentuarea desenului bronhovascular în lobii inferiori, dilatarea arterelor pulmonare, cardiomegalie. Imaginile radiologice ireversibile a desenului pulmonar consemnează ireversibilitatea inflamației bronșice cronice.

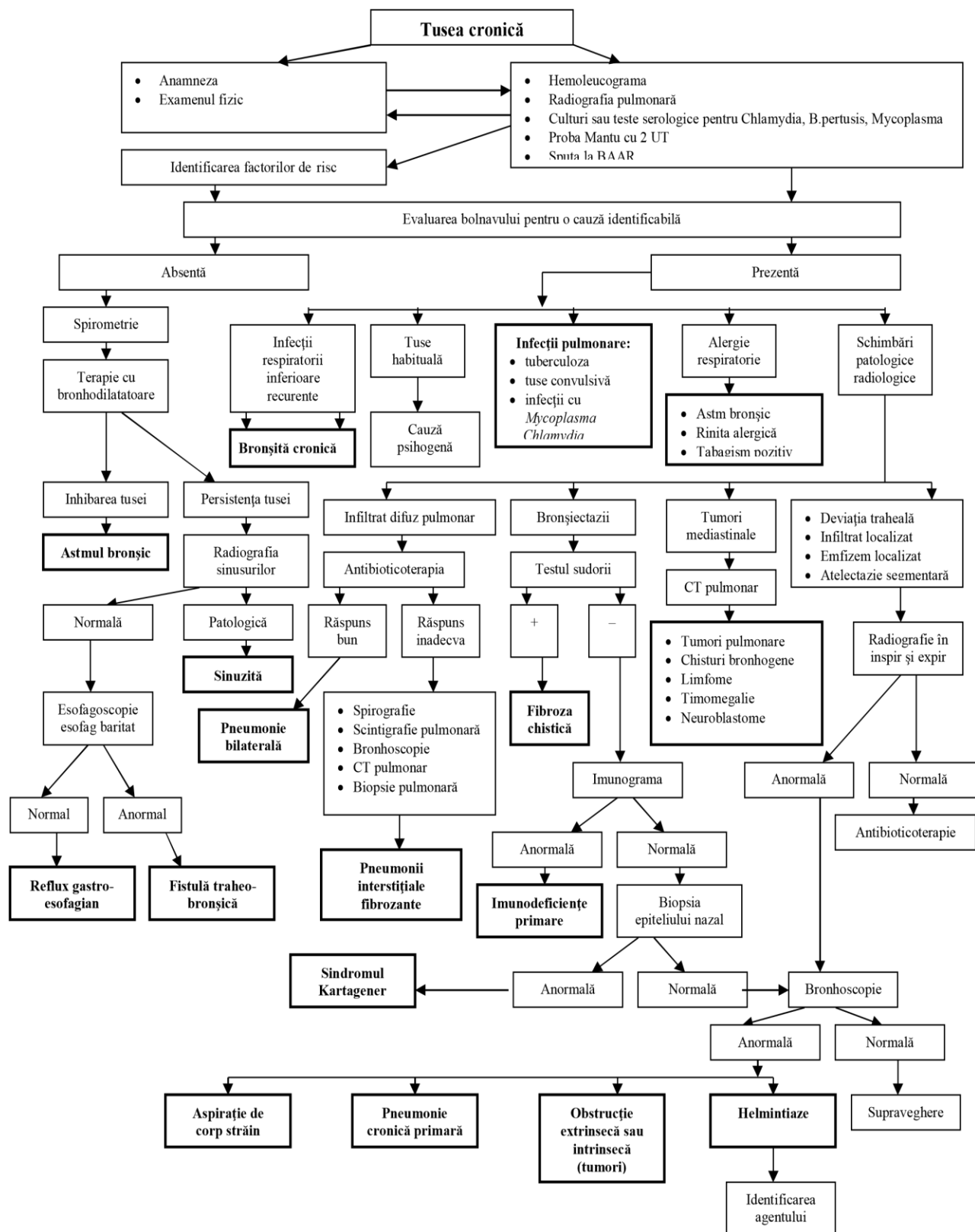


Figura 1. Algoritm diagnostic în tusea cronică la copil

Imaginile CT bronhopulmonar permit vizualizarea semnelor radiologice ale modificărilor bronșice – îngroșarea pereților bronșici în formă de „șine de tramvai” pe unele ramificații bronșice, deformații de contur cu dilatare cilindrică minimă, considerate specifice pentru bronșita cronică. Bronșiectaziile, fibrozele pulmonare, atelectaziile, formațiunile chistice, pneumatocele, malformațiile bronhopulmonare, hiperinflațiile pulmonare și alte modificări ale arborelui bronșic și parenchimului pulmonar sunt criterii imagistice concludente pentru formulări ale diagnosticului pentru entități de boli pulmonare, care evoluează cu tuse cronică [4, 5, 11, 15].

Explorările scintigrafice atestă reduceri moderate ale capacităților perfuzionale pulmonare în segmentele bazale și mediale, care au un caracter reversibil în bronșită cronică, iar pentru afecțiunile cronice cu procese de fibroză și scleroză avansată în parenchimul pulmonar perfuzia pulmonară va fi deteriorată considerabil în sectoarele implicate patologic.

Investigațiile bronhologice sunt indicate în bronhopatiile cronice ca fiind foarte informative pentru diagnosticul diferențial cu anomalii ale arborelui bronșic și în aprecierea caracterului și gradului de afectare bronșică. Tabloul bronhoscopic se caracterizează prin semne de endobronșită catarral-purulentă, uneori se depistează elemente de hiperplazie locală ale mucoasei bronșice. Bronhoscopia este o tehnică cu semnificația majoră diagnostică în aspirațiile de corp străin, dar și importanța terapeutică este primordială.

Explorările citomorfologice realizate în bronhopatiile cronice relevă modificări structurale distrofice avansate și fenomene de metaplazie pavimentoasă cu caracter ireversibil ale epitelului bronșic, apariția formațiunilor polipoide epiteliale, hiperplazia celulelor caliciforme, infiltrații limfoplasmocitare ale submucoasei, instalarea sectoarelor de țesut conjunctiv și a tulburărilor microcirculatorii locale condiționate de coagulopatii postinflamatorii, care caracterizează o bronhopatie cronică cu dereglări ale funcției de drenaj și conductibilității bronșice. Dischineziile ciliare identificate prin microscopia electronică vor oferi date sugestive pentru diagnosticul final în sindromul Kartagener și alte dischinezii ciliare.

Evaluarea imunologică a copiilor cu maladii cronice bronhopulmonare evidențiază stări de imunocompromisie celulară, inerție funcțională în sinteza imunoglobulinelor serice și imunoglobulinelor secretorii, insuficiența mecanismelor fagocitare sistemice și locale, activitate redusă în sistemul factorilor umorali de protecție nespecifică (lizozima, proteina cationică), care se implică decisiv și oportun în mecanismele patogenice de instalare a procesului inflamator cronic în căile aeriene inferioare.

Concluzii.

- Tusea cronică este un semn care necesită o abordare multidisciplinară diagnostică cu implicarea medicilor specialiști cu profiluri și specializări diferite.
- Polimorfismul nozologic cu implicări multisistemice ale tusei cronice la copil
- Managementul terapeutic va fi elaborat și ajustat la entitățile nozologice confirmate
- Monitorizarea copiilor se va efectua în echipe de medic de familie – pediatru – medic specialist

Bibliografie

1. Ababii I., Șciuca S., Maniuc M. Esențialul în otorinolaringologia copilului. Chișinău, 2011, 300p
2. American Academy of Pediatrics Section on Pediatric Pulmonology and Sleep Medicine. Chang AB, Grimwood K, et al. Management of children and adolescents with bronchiectasis: summary of the ERS clinical practice guideline. *Breathe (Sheff)*. 2021 Sep;17(3):210105.
3. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. Children With Chronic Wet or Productive Cough--Treatment and Investigations: A Systematic Review. *Chest*. 2016; 149(1): 120-142.
4. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):866-879.
5. Chang AB, et al. Management of children and adolescents with bronchiectasis: summary of the ERS clinical practice guideline. *Breathe (Sheff)*. 2021 Sep;17(3):210105.
6. Karakoc F., Cakir E., Ersu R. Late diagnosis of foreign body aspiration in children with chronic respiratory symptoms. *Intern. Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2007)* 71, 241-246
7. Klein F. Chronic cough in young patients. Asthma, reflux or something entirely different?. In: *MMW Fortschr Med*. 2012, vol. 154, nr. 10, p. 14-15.
8. Leggett J.J. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. In: *Chest*. 2005, vol. 127, nr. 4, p. 1227-1231.
9. Patologia aparatului respirator la copii. Sub red. prof. Popescu V. Bucuresti, Teora, 1999, 674p
10. Pulmonology, Asthma, and Sleep Medicine. 2018. Edition. 1st. p.978 ISBN: 978-1-61002-142-5. eBook: 978-1-61002-143-2
11. Șciuca S, Bronhopatii recurente și cronice la copil Chișinău 2002, 370 p.
12. Șciuca S. Esențialul în pneumologia copilului. Chișinău, 2007, 272 p.
13. Șciuca S. Bronșiectaziile la copii. Chișinău, 2018, 360 p
14. Vaezi MF. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: how do we establish a causal link? In: *Chest*. 2013, vol. 143, nr. 3, p. 587-589.
15. Мизерницкий Ю.Л. и др. Редкие заболевания легких у детей-актуальная проблема современной пульмонологии. *Рос.вестник перинатологии и педиатрии*, 2012;4(1), с.44-49

STRESUL OXIDATIV LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

Mariana Ceahlau¹, Olga Tagadiuc¹, Svetlana Sciuca^{1,2}

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Rezumat

Background: Stresul oxidativ este rezultatul dezechilibrului între producția speciilor reactive de oxigen dăunătoare (SRO) și alte molecule oxidante și potențialul antioxidant de protecție a întregului organism, fiind considerat un factor patogenetic a peste 100 de stări patologice la adulți, inclusiv și la nou-născuți [8].

Material and methods: S-a preconizat o cercetare unde copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară (DBP) și lotul de control (copii prematuri care nu au realizat DBP). Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată, utilizând programele *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Results: La copiii prematuri cu DBP a fost constatat diminuată mai mult de 10 ori nivelul oxidului nitric comparativ cu copiii din lotul martor. Stresului oxidativ a fost evaluat prin activitatea prooxidantă totală (APT) și dialdehida malonică (DAM). În studiu valorile proceselor oxidative la copiii cu displazie bronhopulmonară prin activitatea prooxidantă totală a fost crescută mai mult de 4 ori și concentrația DAM de important de semnificativ crescută comparativ cu copiii din lotul martor.

Conclusions. La copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară au fost confirmate intensificarea producerii și acumularea prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica procesele de oxidare cu SRO/SRN până la nivel de stres oxidativ/nitrozativ.

Key words: sistem pro-oxidant, displazia bronhopulmonară, copii.

Summary

Background: Oxidative stress is the result of the imbalance between the production of harmful reactive oxygen species (ROS) and other oxidizing molecules and the protective antioxidant potential of the whole body, being considered a pathogenic factor of more than 100 pathological conditions in adults, including newborns [8].

Material and methods: A research was envisaged where the children were divided into the base group (premature children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and the control group (premature children who did not have BPD).

The database of the accumulated material was statistically processed using electronic techniques of computerized assessment, using *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Results: In premature children with DBP, the level of nitric oxide was found to be decreased more than 10 times compared to children in the control group. Oxidative stress was evaluated by total prooxidant activity (APT) and malonic dialdehyde (DAM). In the study, the values of oxidative processes in children with bronchopulmonary dysplasia through the total prooxidant activity were increased more than 4 times and the DAM concentration significantly increased compared to children in the control group.

Conclusions. In premature children with bronchopulmonary dysplasia, the intensification of the production and accumulation of prooxidants of different nature, which can amplify the oxidation processes with ORS/SRN to the level of oxidative/nitrosative stress, have been confirmed.

Key words: pro-oxidant system, bronchopulmonary dysplasia, children.

Introducere

Stresul oxidativ (SO) este un proces care are loc în corpul nostru din cauza excesului de radicali liberi și a lipsei de antioxidanți care îi contracarează. O creștere a acestor radicali liberi și a oxigenului în organism face ca celulele să se oxideze, afectându-le funcțiile și dăunându-le. Un radical liber este o moleculă care este produsă zilnic în corpul nostru ca urmare a reacțiilor biologice care au loc în celule. Radicalii sunt esențiali pentru menținerea sănătății. Cu toate acestea, producția necontrolată de radicali liberi și lipsa de antioxidanți care să îi neutralizeze dăunează moleculelor și alterează procesele celulare, ceea ce poate duce la probleme grave de sănătate [4].

Sistemul oxidant joacă un rol important în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP). La copiii nou-născuți prematuri, nivelul sistemului antioxidant nu este complet format, iar acest dezechilibru poate duce la deteriorarea celulelor pulmonare și la dezvoltarea DBP. Astfel, stresul oxidativ excesiv și producția crescută de oxidanți pot exacerba dezvoltarea DBP. Studiul rolului sistemului oxidant în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (BPD) la copii este un subiect de actualitate al cercetărilor științifice [7].

Stresul oxidativ la copii este analizat ca efect al aportului nutrițional asupra stresului oxidativ la copilul sănătos. Sau prin capacitatea stresului oxidativ de a reflecta oxidarea intrațesut. Rolul propus al stresului oxidativ în procesele biologice este legat de creștere și maturare [1, 2, 6].

Cel mai cunoscut produs secundar al peroxidării lipidelor, dialdehida malonică (DAM), are capacitatea de a funcționa ca un biomarker al stresului oxidativ, leziunilor membranei celulare, dar și al leziunilor oxidative a țesuturilor și celulelor [1, 8].

DAM este o cetoaldehidă frecvent folosită ca marker pentru evaluarea leziunilor cauzate de SRO, datorită reacției facile cu acidul tiobarbituric, fiind și un indicator bine cunoscut al peroxidării membranelor biologice, cu efect de degradare a integrității și permeabilității membranelor. Ca urmare a procesului de peroxidare a AG polinesaturați se formează DAM, fie în prezența unui număr mare de radicali liberi de oxigen din acid sialic și deoxiriboză, fie din structura fosfolipidelor membranelor celulare [3, 6].

Marcherii stresului oxidativ exercită o influență semnificativă asupra metabolismului procesele din țesutul pulmonar, în special prin afectare stării de sănătate. Studiul nostru a fost inițiat ca o provocare de a avea răspuns la aceste întrebări complexe. Modificările marcherilor stresului oxidativ, în special, la copiii născuți prematur cu displazie bronhopulmonară nu au fost încă studiate.

Scopul cercetării a fost evaluarea markerilor stresului oxidativ măsurați în serul copiilor născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară.

Material și metode.

S-a preconizat o cercetare unde copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară (DBP) și lotul de control (copii prematuri care nu au realizat DBP). Grupurile de comparare vor fi evaluate prospectiv, prin examinarea clinică, paraclinică, instrumentală. Copiii ulterior au fost divizați în lotul de bază (copiii născuți prematur cu DBP) și lotul de control (c. opii născuți prematur care nu au realizat DBP).

Determinarea indicilor stresului oxidativ: determinarea dialdehidei malonice, metaboliților oxidului nitric – au fost efectuate conform procedeeului descris de Галактионова Л.П. și coaut. [20, 5], în modifi cația Gudumac V. și coaut.

Determinarea balanței pro-oxidante-antioxidante (BPA) a fost efectuată prin metoda descrisă de Toloue Pouya V. și coaut. [9], modifi cată de Pantea V. și coaut.

Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată, utilizând programele *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Resultate și discuții.

Copiii din studiu cu DBP (41 copii) au avut vârsta medie de $1,2 \pm 0,12$ ani, cu valori *minimum* - 0,17 ani, *maximum* – 2,8 ani, comparativ cu copiii fără DBP (40 copii) - $1,28 \pm 0,93$ ani, cu valori *minimum* - 0,17 ani, *maximum* – 2,92 ani, F stat = 0,048, Tstat = 0,22, $p > 0,05$ (figura 1).

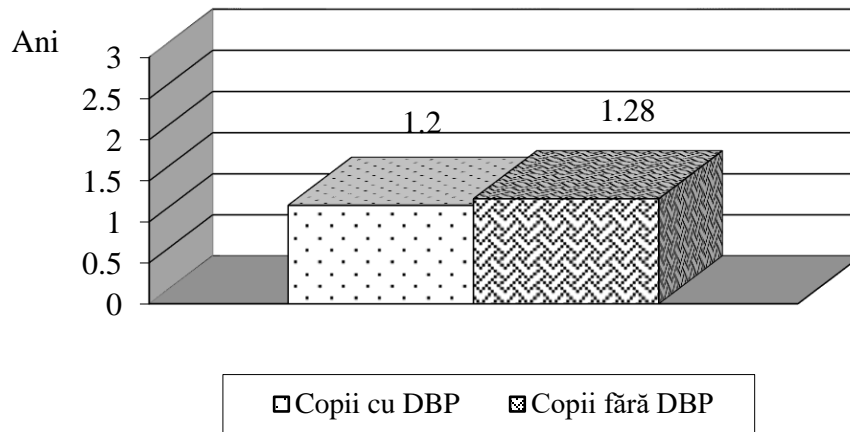


Figura 1. Vârsta medie la copiii născuți prematuri din studiu

Copiii cu DBP au fost divizați în funcție de sex cu predominarea băieților (63,4%: 95% CI 46,9 - 77,9) și fete 36,6%: 95% CI 22,1 - 53,1 cu un raport egal în lotul copiilor fără DBP băieții:fete în 50%: 95% CI 33,8 - 66,2, respectiv $\chi^2 = 1,48$, $p > 0,05$ (figura 2).

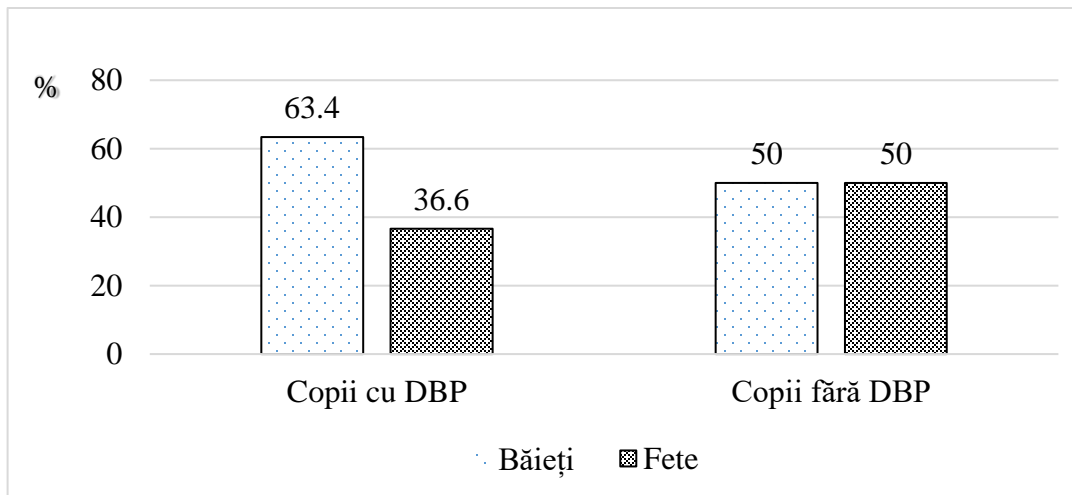


Figura 2. Apartenența de sex la copiii din loturile de studiu

S-a identificat majorarea de 4,86 ori ($p < 0,001$) a activității prooxidante totale la copiii prematuri cu DBP comparativ cu cei fără afectare pulmonară, fenomen ce relevă intensificarea producerii și acumularea prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica procesele de oxidare cu SRO/SRN până la nivel de stres oxidativ/nitrozativ.

Tabelul 1. Statusului prooxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Indicii	Loturi de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Activitatea prooxidantă totală (APT), μM/L	Lot bază (n=41 copii)	138,2	38,8	30	130,6	216	117,2	Fstat = 14,5, p<0,0001
	Lot control (n=40 copii)	28,4	14,3	11,7	26,8	109,1	24,6	
Dialdehidei malonice (DAM), μM/L	Lot bază (n=41 copii)	33,1	8,9	18,3	31,8	55,4	25,4	Fstat = 6,5, p<0,0001
	Lot control (n=40 copii)	20,4	8,2	12,9	19,1	66,8	17,3	
Oxid nitric (ON) μM/L	Lot bază (n=41 copii)	57,13	4,8	49,6	57,4	66,7	59,7	Fstat = 7,9, p<0,00001
	Lot control (n=40 copii)	64,9	3,8	55,8	65,1	74,4	59,7	

Notă: Variabilele sunt prezentate drept Mean ± SD; APT – activitatea prooxidantă totală; NO – oxidul nitric; DAM – dialdehida malonică.

Valorile activității prooxidante totale (APT), la copiii cu DBP (41 copii) este semnificativ crescută egală cu 138,2±6,1 μM/L, comparativ cu concentrația APT la copiii fără DBP (40 copii) egală cu 28,4±2,3 μM/L, Fstat = 14,5, p<0,0001 (tabelul 1).

Dialdehida malonică (DAM), la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu 33,1±1,39 μM/L cu valori *minimum* 18,3 μM/L, *median* – 31,8 μM/L, *maximum* – 55,4 μM/L, *mode* – 25,4 μM/L, comparativ cu concentrația DAM la copiii fără DBP (40 copii) care are valori de 20,4±1,3 μM/L (valori *minimum* de 12,9 μM/L, *median* – 19,1 μM/L, *maximum* – 66,8 μM/L, *mode* – 17,3 μM/L), și prezintă o diferență semnificativă între loturi (Fstat = 6,5, p<0,0001) (tabelul 1).

Oxid nitric la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu 57,13±0,75 μM/L cu valori *minimum* 49,6 μM/L, *median* – 57,4 μM/L, *maximum* – 66,7 μM/L, *mode* – 59,7 μM/L, comparativ cu concentrația oxidului nitric la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu 64,9±0,6 μM/L (valori *minimum* de 55,8 μM/L, *median* – 65,1 μM/L, *maximum* – 74,4 μM/L, *mode* – 59,7 μM/L), Fstat = 7,9, p<0,00001.

Oxidului nitric este un radical liber extrem de reactiv, cu potențial de deteriorare celulară și tisulară. Rolul oxidului nitric în calitate de modulator al protecției contra leziunilor oxidative sau în rol de antioxidant sunt controversate în literatura de specialitate, relatate mai sus.

Concluzii

- Evaluarea markerilor stresului oxidativ a relevat o tensionare a proceselor oxidative la copiii cu displazie bronhopulmonară prin valorile APT și DAM, care sunt crescute semnificativ și marchează o intensitate înaltă a stresului oxidativ.
- Oxidul nitric la copiii cu DBP este, posibil, redus prin mecanisme de consum în procesele de generare a speciilor reactive de azot.

Bibliografie

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882>
2. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. In: *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12504. doi: 10.3390/ijms222212504. PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766
3. Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. In: *Redox Biol*. 2017 Apr;11:91-102. doi: 10.1016/j.redox.2016.11.005. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27889642; PMCID: PMC5126126
4. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. In: *Clin Nutr*. 2004 Feb;23(1):3-11. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00097-9. PMID: 14757387
5. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Șîrba O., Pantea V. Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012
6. Liguori, I., et al. Oxidative stress, aging, and diseases. In: *Clinical Interventions in Aging*. 2018, vol. 2018, nr. 13, pp. 757-772. DOI: 10.2147/CIA.S158513
7. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R.H. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139. - P. 478-486
8. Nelson DL, Lehninger: Principles of Biochemistry. New York: W. H. Freeman and company. 2004. (4th edn). 1119 pp (plus 17 pp glossary), ISBN 0-7167-4339-6
9. Pantea V., Șveț I., Tagadiuc O., Gudumac V., Andronache L. Procedeu de determinare a balanței pro-oxidante –antioxidante. Certificat de inovator nr. 5669 din 24.10.201

REPERE DIAGNOSTICE PRIN EXAMEN RADIOLOGIC LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

Aliona Cotoman^{1,2}, Mariana Ceahlau¹, Svetlana Sciuca^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Întroducere: Displazia bronhopulmonară (BDP) a fost descrisă pentru prima dată în 1967 pe baza corelării modificărilor morfologice și radiografice la copiii prematuri care erau sub ventilație mecanică. Pe baza datelor din literatura de specialitate modificările la examenul radiologic poate fi util în diagnosticul DBP sau în diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare.

Scopul. Evaluarea imagistică a afectării bronhopulmonare la copiii prematuri.

Material și metode. Acest studiu este o analiză prospectivă a unei cohorte de 90 de copii prematuri internați în clinica de pneumologie a Institutului Mamei și Copilului. La 51 de copii a fost stabilit diagnosticul de displazie bronhopulmonară și a fost alcătuit lotul de bază, iar 39 copii care nu au dezvoltat BPD au constituit lotul de control. Variabilele analizate au inclus date imagistice ale cutiei toracice. Baza de date a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată, utilizând programele *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Rezultate. Examenul radiologic al cutiei toracice a fost efectuat tuturor copiilor incluși în studiu. Au fost depistate diverse modificări: atelectazie discoidă, atelectazie subsegmentară, atelectazie segmentară, atelectazie lobară, zone de emfizem, sectoare de fibroză, hipertransparență pulmonară.

Concluzii. Modificările la examenul radiologic sugerează informații semnificative în favoarea confirmării diagnosticului de DBP.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, examen radiologic, copii

DIAGNOSTIC MARKS THROUGH RADIOLOGICAL EXAMINATION IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Summary

Background: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was first described in 1967 based on the correlation of morphological and radiographic changes in premature infants who were on mechanical ventilation. Based on the data from the specialized literature, the changes in the radiological examination can be useful in the diagnosis of BPD or in the differential diagnosis with other bronchopulmonary conditions.

Aim. Imaging evaluation of bronchopulmonary involvement in premature infants.

Material and methods. This study is a prospective analysis of a cohort of 90 preterm infants admitted to the pulmonology clinic of the Mother and Child Institute. 51 children were diagnosed with bronchopulmonary dysplasia and formed the base group, and 39 children who did not develop BPD constituted the control group. Variables analyzed included chest imaging data. The database was statistically processed using electronic computer evaluation techniques, using Microsoft Excel, SPSS programs.

Results. Chest radiological examination was performed on all children included in the study. Various changes were detected: discoid atelectasis, subsegmental atelectasis, segmental atelectasis, lobar atelectasis, areas of emphysema, areas of fibrosis, lung hypertransparency.

Conclusions. Changes on the radiological examination suggest significant information in favor of confirming the diagnosis of BPD.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, radiological examination, children

Introducere

Displazia bronhopulmonară (DBP) este una dintre formele afectării cronice ale nou-născuților, în principal a prematurilor. Prematuritatea rămâne una dintre cele mai importante probleme de sănătate la nivel mondial, care este asociată cu o mortalitate ridicată, costuri ridicate a îngrijirii medicale și dizabilitatea acestora în viitor. Dintre afecțiunile patologice la copiii prematuri în primele zile de viață un loc aparte îl ocupă tulburările respiratorii care necesită ventilație pulmonară artificială (VAP). Iar o complicație frecventă a acestei terapii este displazia bronhopulmonară [4, 6, 8].

DBP reprezintă nevoia suplimentară de oxigen care este evaluat la 36 de săptămâni postmenstrual sau la 28 de zile postnatal dar înainte de 56 de zile de viață. Evoluează prioritar cu afectarea primară a bronhiolilor și a parenchimul pulmonar, cu dezvoltarea emfizemului, fibrozei și/sau afectarea replicării alveolare. DBP este caracterizată prin specificitatea modificărilor radiologice în primele luni de viață și regresia manifestărilor clinice și imagistice odată cu creșterea copilului [10, 11, 15].

Datele despre frecvența BPD variază considerabil în întreaga lume și în diferite centre medicale. Rata de incidență este influențată de criteriile de diagnostic utilizate („28 de zile” sau „36 de săptămâni” de dependență de oxigen), rata de mortalitate a nou-născuților prematuri, populația studiată, nivelul echipamentului tehnic din secțiile de nou-născuți, de pneumologie și sețiile de terapie intensive și intensitatea spitalului. În medie, conform diferitelor relații din literatură, BPD se dezvoltă la 30% dintre nou-născuții care necesită ventilație mecanică. DBP afectează 10 000–15 000 de sugari

anual în Statele Unite ale Americii. Aproximativ 40% dintre sugarii cu greutate la naștere extrem de scăzută (greutatea la naștere de <1000 g) dezvoltă DBP [12]. Spre deosebire de alte morbidități care complică prematuritatea severă, incidența DBP nu a scăzut constant în ultimii ani [3,5].

DBP rămâne a fi o cauză primordială a patologiei cronice respiratorii în pofida progreselor din medicina neonatală. DBP este o entitate nozologică distinctă printre prematurii ce supraviețuiesc. Frecvența DBP printre prematurii vii este de 20-40%. Nou-născuții cu grade de prematuritate severă, în special cei cu DBP, dezvoltă frecvent simptomatologie respiratorie (de obicei tuse și *wheezing*) precum și internări repetate în staționar în primii ani de viață. BPD este asociată cu morbiditatea și mortalitatea crescută [3], în special, pe parcursul primilor doi ani de viață, fiind demonstrată de persistența simptomelor respiratorii și de numărul mai mare de spitalizări la acești pacienți comparativ cu copiii prematuri fără DBP. La nivel mondial s-a estimat că mai mult de 15 mln de copii se nasc prematur [2].

În ultimii 5-10 ani s-au înregistrat progrese în ceea ce privește imagistica toracică pediatrică cu mare potențial diagnostic asupra patogenezei și evoluției DBP, ghidarea în continuare a tratamentului SDR cu scopul de a reduce dezvoltarea ulterioară a DBP și de a urmări pe termen lung boala respiratorie cronică [4].

Examinările radiologice de primă intenție, cum ar fi radiografia pulmonară este utilă în determinarea severității displaziei bronhopulmonare, diferențierea acesteia de atelectazie, pneumonie și sindromul de pierdere de aer. Pentru a demonstra scăderea volumelor pulmonare, zone de atelectazie și hiperinflație, edem pulmonar și emfizem interstițial pulmonar. Constatările la examenul radiologic variază de la semne de hiperinflație pulmonară cu îngroșarea bronhiilor și atelectazia până la prezența imaginilor radioopace de fibroză pulmonară, chisturi mari aerice și emfizem interstițial. Trunchiul arterei pulmonare la acești copii poate fi evidențiat din cauza hipertensiunii pulmonare asociate, iar în cazurile extrem de severe a DBP, poate fi observată cardiomegalia [1].

Examenul imagistic este informativ prin identificarea criteriilor radiologice majore: distensie toracică importantă predominant în zonele bazale, opacități cu contur șters, slab delimitate în regiunile medii și superioare al pulmonilor, atelectazii subsegmentare, sectoare opace fibrotice, zone de emfizem, opacități liniare sau rotunde [9]. Dar, frecvent la examenul radiologic se constată modificări minore la copiii afectați de DBP în ciuda disfuncției ventilatorii semnificative, fapt care ar sugera programări pentru investigații imagistice de performanță, cum ar fi computer tomografia de rezoluție înaltă [13].

Radiografia toracică la copilul cu DBP are și unele dezavantaje al clarității structurilor pulmonare din suprapunerea lor, iar din acest motiv există o controversă privind fiabilitatea radiografiei toracice

pentru diagnosticul de DBP [7].

Cu toate acestea examenul radiologic al cutiei toracice rămâne o tehnică explorativă utilă în majoritatea cazurilor de DBP pentru determinarea severității acestei maladii, pentru diagnosticul diferențial cu atelectazie, pneumonie, edem pulmonar și emfizem interstițial din alte maladii bronhopulmonare ale copilului.

Scopul lucrării: evaluarea imagistică a afectării bronhopulmonare la copiii prematuri care au dezvoltat displazie bronhopulmonară în stadiile evolutive.

Materiale și metode.

Prezentăm un studiu de cohortă prospectiv și retrospectiv a 90 de copii internați în secția Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului cu istoric pozitiv de naștere prematură și cu sindromul detresei respiratorii suportat în perioada neonatală. Au fost create două loturi: lotul de bază – 51 copii (56,7%: 95% CI 45,8-67,1), care au realizat DBP și 39 copii (43,3%: 95% CI 32,9-54,2) născuți prematur, care n-au realizat DBP. Diagnosticul maladii a fost efectuat pe baza analizei istoricului perinatal, datelor anamnestice, clinice, rezultatelor de laborator și instrumentale, în special, cele imagistice pulmonare având la bază criteriile internaționale pentru diagnosticul de DBP.

Informația din baza de date a pacienților a fost analizată statistic utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info – 3,5.

Rezultate și discuții.

Examenul radiologic al cutiei toracice a fost efectuat pentru depistarea și aprecierea corectă a gradului de pneumatizare a țesutului pulmonar, modificărilor fibroase, interstițiale și chistoase la toți copiii din lotul de bază – copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară și lotul de control (copii prematuri care nu au realizat DBP).

Au fost depistate diferite modificări imagistice pulmonare: atelectazii discoidale, atelectazii subsegmentare, atelectazii segmentare, atelectazii lobare, zone de emfizem, sectoare opace de fibroză, hipertransparență pulmonară. Frecvența acestora și diferențele dintre loturi sunt redate în tabelul 1.

În prezența tulburărilor respiratorii, examenul cu raze X toracice joacă un rol semnificativ pentru diagnosticul neonatal, dar și ulterior la etapele evolutive ale leziunilor bronhopulmonare din DBP.

Cel mai frecvent simptom radiologic observat la nou-născuții studiați cu afecțiuni respiratorii a fost pneumonita cu criterii imagistice prezentate în tabelul 1.

Conform analizei radiografiilor toracice obținute de la copiii lotului de studiu cu DBP, patologia a implicat cel mai adesea țesutul ambilor plămâni.

Tabelul 1. Modificările pulmonare la radiografia cutiei toracice la copii cu DBP

Semne imagistice	Copii cu DBP n=51			Copii fără DBP n=39			p
	Abs.	%	Î 95%	Abs.	%	Î 95%	
Atelectazii	36	70,6	59,2-83,0	10	25,6	11,4-38,7	$\chi^2=17,868$; p<0,001
Atelectazii discoide	21	41,2	28,3-54,9	3	7,7	0,0-17,1	$\chi^2=12,671$; p<0,001
Atelectazii subsegmentare	14	27,5	16,0-40,4	3	7,7	0,0-16,7	$\chi^2=5,631$; p=0,018
Atelectazii segmentare	11	21,6	10,7-32,7	5	12,8	2,7-23,7	$\chi^2=1,157$; p=0,282
Atelectazii lobare	4	7,8	1,9-15,4	0	-	-	$\chi^2=3,201$; p=0,074
Zone de emfizem	7	13,7	4,7-24,1	1	2,6	0,0-8,3	$\chi^2=3,399$; p=0,065
Sectoare opace de fibroză	11	21,6	10,0-34,0	6	15,4	5,1-27,8	$\chi^2=0,552$; p=0,458
Hipertransparență pulmonară	12	23,5	11,4-35,2	3	7,7	0,0-16,7	$\chi^2=3,991$; p=0,047

Putem observa că între loturile de copii comparate există diferențe statistic semnificative între toate tipurile de modificări radioimagistice cu excepția atelectaziilor segmentare și a sectoarelor opace de fibroză pulmonară. Radiografiile reflectă modificări morfologice la nivelul plămânilor, care sunt persistente la copiii cu DBP dar și în alte afecțiuni ale sistemului bronhopulmonar. De asemenea, este foarte important să se țină cont de faptul, că interpretarea datelor radiologice este mult mai utilă în contextul clinic al copilului cu DBP. În contextul evaluării importanței examenului radiologic al cutiei toracice pentru diagnosticul DBP, frecvent se asociază suplimentarea cu examenul tomografic computerizat al toracelui, care denotă caracteristici mult mai specifice, cu potențial concludent, inclusiv și pentru diagnosticul diferențial cu alte maladii bronhopulmonare.

Concluzie

Radiografia toracică simplă, care este ușor de efectuat și accesibilă rămâne o metodă de diagnostic imagistic a displaziei bronhopulmonare la copiii din nașterile premature.

Bibliografie

1. Czarnecki ŁM. Assessment of chest X-ray images in newborns with respiratory disorders. *Cardiothoracic Thoracic Surgery Pol.* 2015 Mar. 12 (1):836
2. Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006;118(1):108-13
3. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, et al. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-8
4. Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Jun;23(3):305-13
5. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):1019-26. doi: 10.1542/peds.2011-3028. Epub 2012 May 21. PMID: 22614775
6. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100:145–57
7. Moya MP, Bisset GS 3rd, Auten RL Jr, Miller C, Hollingworth C, Frush DP. Reliability of CXR for the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol.* 2001 May;31(5):339-42
8. Protocol clinic național PCN-393. Displazia bronhopulmonară la copii. 2021. Chișinău. p. 49
9. Semple T, Akhtar MR, Owens CM. Imaging Bronchopulmonary Dysplasia-A Multimodality Update. *Front Med (Lausanne).* 2017 Jun 29;4:88
10. Soll RF, Edwards EM, Badger GJ, Kenny MJ, Morrow KA, Buzas JS, et al. Obstetric and neonatal care practices for infants 501 to 1500 g from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2013;132(2):222-228
11. Stamatina M, Păduraru L, Avasiloiu AL: Afecțiuni respiratorii neonatale. In Stamatina M: Neonatologie, Ed Gr T Popa 2009; 123-163
12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA.* 2015;314:1039–51
13. Șciuca S., Ivanov D., Cotoman A., Selevestru R., Crivceanschi E. Diagnostic significance of HRCT imaging modifications in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. In: *European Respiratory Journal. Annual Congress European Respiratory Society.* Paris, 2018, Vol. 50, Issue Suppl. 62, P. 123. ISSN 0903-1936. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1371.
14. Șciuca S., Cotoman A., Ceahlău M., Selevestru R. Displazia bronhopulmonară. În: *Compendiu de boli rare.* Chișinău: Impressum, 2020, pp. 281-300. ISBN 978-9975-3426-6-7.

SINDROMUL DE TUSE RECURENTĂ LA COPII CU BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Ianoș Adam ¹, Consuela Adam ², Svetlana Șciuca^{1,3}

¹Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

²Department of Histology, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

³IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Rezumat.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune cronică recidivantă, cu semne clinice caracteristice, condiționată de dereglarea funcției evacuator-motorii a zonei gastro-esofagiene, caracterizată prin reflux spontan sau recurent al conținutului gastric sau gastro-intestinal în esofag cu apariția tulburărilor funcționale și leziunilor anatomopatologice ale mucoasei esofagului distal. Refluxul gastro-esofagian poate prezenta manifestări digestive și extra-digestive. Cele mai importante manifestări extra-digestive la copii sunt tusea cronică și *wheezing*-ul.

În diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic asociat tusei cronice este important utilizarea metodelor avansate de explorare gastro-esofagiană, ce includ impedanța intraluminală esofagiană combinată cu monitorizarea pH-ului gastro-esofagian 24 ore, pH-metria nictemerală, examenul endoscopic cu biopsii multiple.

Managementul BRGE asociate tusei cronice este diferențiat la copii de diferite vârste, cu accent primar pe alimentarea corectă și terapia posturală, modificarea stilului de viață și evitarea deprinderilor nocive, educația pacientului/părinților ca parte componentă a tratamentului refluxului gastro-esofagian. La pacienții pediatrici cu tuse cronică comorbidă BRGE, tratamentul medicamentos este indicat numai la prezența simptomelor gastro-intestinale tipice ale refluxului – regurgitație recurentă, pirozis, dureri în piept sau epigastrice la copiii mai mari, postura gâtului/arcuirea spatelui la sugari. Se recomandă utilizarea metodelor de tratament postural și dietetic asociat cu inhibitorii pompei de protoni ca tratament de primă linie al BRGE cu esofagită erozivă la sugari și copii sau utilizarea H₂ histamino-blocatorilor dacă IPP nu sunt disponibile sau contraindicate, pentru o perioadă maximă de 4-8 săptămâni, cu reevaluarea clinică ulterioară a pacienților.

Cuvinte cheie: tuse cronică, refluxul gastro-esofagian, copii

SYNDROM OF THE CHRONIC COUGH IN CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic recurrent condition characterized by the dysfunction of the gastroesophageal motor-evacuation function. It is characterized by the spontaneous or recurrent reflux of gastric or gastrointestinal contents into the esophagus, leading to functional disorders and anatomopathological lesions of the distal esophageal mucosa. Gastroesophageal reflux can present with digestive and extra-digestive manifestations. The most important extra-digestive manifestations in children are chronic cough and wheezing.

In the diagnosis of pathologic gastroesophageal reflux associated with chronic cough, the use of advanced gastroesophageal exploration methods is important, including esophageal intraluminal impedance combined with 24-hour gastroesophageal pH monitoring, ambulatory pH-metry, and endoscopic examination with multiple biopsies.

The management of GERD associated with chronic cough is differentiated in children of different ages, with a primary focus on proper nutrition and postural therapy, lifestyle modifications, and avoidance of harmful habits. Patient/parent education is an integral part of gastroesophageal reflux treatment. In pediatric patients with comorbid chronic cough and GERD, medication treatment is indicated only in the presence of typical gastrointestinal symptoms of reflux, such as recurrent regurgitation, heartburn, chest pain, or epigastric pain in older children, and neck posture/back arching in infants. The use of postural and dietary treatment methods combined with proton pump inhibitors (PPIs) is recommended as first-line treatment for GERD with erosive esophagitis in infants and children, or the use of H2 histamine blockers if PPIs are unavailable or contraindicated, for a maximum period of 4-8 weeks, with subsequent clinical reevaluation of patients.

Keywords: chronic cough, gastroesophageal reflux, children

Actualitate.

Definiție și mecanisme de declanșare a tusei. Tusea este un act reflex, declanșat de iritarea căilor respiratorii, al cărui efect este expulzarea conținutului arborelui bronșic. Acest act reflex se datorează prezenței receptorilor cu localizare în căile respiratorii de la faringe până la nivelul bronhiilor terminale și ariile extra pulmonare – pleură, diafragmă, pericard, peritoneu, ficat, splină,

conduct auditiv extern. Sunt receptori care reacționează preponderent la stimuli mecanici, fiind localizați în laringe, trahee, bifurcația traheei și a bronhiilor sau la stimuli chimici variați cu localizare preponderentă în bronhiile de gradul II. Ca și sursă de stimulare a receptorilor servesc stimulii inflamatori (edemul și hiperemia mucoasei respiratorii), mecanici (praf, fum), chimici (gaze iritante), termici (inhalarea aerului foarte rece sau cald).

Actul de tuse este realizat prin căile de transmitere centripete, centrifuge și centrii nervoși centrali. Căile de transmitere centripete sunt reprezentate de nervul vag, trigemen, glosofaringian. Calea centrifugă este asigurată de nervii motori cu acțiune asupra mușchilor expiratori și glotei. Centrii nervoși sunt reprezentați de nucleul senzitiv al vagului situate în bulb.

Clasificarea tusei. Tusea se clasifică în dependență de durată în acută și cronică. Tusea acută are o durată de până la 2 săptămâni și în absența comorbidităților este de obicei benignă, frecvent însoțește o infecție virală a căilor aeriene superioare. De asemenea, este cel mai frecvent simptom asociat exacerbărilor unor patologii cronice al căilor respiratorii (BPOC, astmul bronșic, sinuzite). Tusea cronică are o durată mai mare de 3-4 săptămâni, este frecvent un simptom cheie al mai multor afecțiuni cronice pulmonare și poate fi singura caracteristică a mai multor afecțiuni extra pulmonare, în particular al refluxului gastro-esofagian.

Incidența și prevalența tusei cronice. Incidența maladiilor care evoluează cu tuse cronică la copil (bronșita cronică, astmul bronșic, maladii bronhopulmonare cu infecții atipice, malformațiile bronhopulmonare, boli ereditare cu afectare pulmonară, tuberculoza și alte stări patologice) constituie la nivel mondial 0,8-8,6‰ [1,2,3,4,5] și la nivel național – 1,9-3,2‰ [6,7]. Prevalența în SUA este de 3% [8], în China 6,4% [9] România 4 - 17% [3,4]. Conform datelor statistice, 90% din cauzele tusei cronice revin următoarei triade: sinuzitei cronice cu pasaj retro nazal al mucusului pe peretele posterior al faringelui, BRGE, astmul bronșic. Refluxul gastro-esofagian patologic poate fi cauza tusei cronice în 10-70% cazuri [10].

Etiopatogenia tusei cronice.

Cauze frecvente ale tusei cronice. Printre afecțiunile care frecvent sunt asociate tusei cronice se menționează: afecțiunile căilor aeriene superioare (sindromul tusigen al căilor respiratorii), tusea postinfecțioasă, bronșită cronică, aspirație de corp străin, administrare de medicamente (β -blocante, captopril, enalapril), refluxul gastro-esofagian, fibroza chistică, bronșiectaziile, tuberculoza.

Semnificație etiologică. Există diferite caracteristici ale tusei cronice în dependență de factorul etiologic (tab.1).

Tabel 1. Semnificația etiologică a diverselor tipuri de tuse cronică persistentă la copil

Tipul de tuse	Etiologie
Tuse iritativă	Traheită, tuse psihogenă
Tuse paroxistică și emetizantă	Sindrom pertussis, fibroză chistică
Tuse și stridor	Obstrucție laringiană
Tuse și wheezing	Hiperreactivitate bronșică, RGE
Tuse productivă, discontinuă	Bronșită, fibroză chistică
Tuse matinală	Bronșiectazie, fibroză chistică
Tuse preponderant nocturnă	Alergii respiratorii, sinusită, RGE
Tuse declanșată de efort	Astm la efort, fibroză chistică
Tuse sacadată	Pneumonie cu Chlamydia

Definiția refluxului gastro-esofagian patologic. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune cronică recidivantă, cu semne clinice caracteristice, condiționată de dereglarea funcției evacuator-motorii a zonei gastro-esofagiene, caracterizată prin reflux spontan sau recurent al conținutului gastric sau gastrointestinal în esofag cu apariția tulburărilor funcționale și leziunilor anatomopatologice ale mucoasei esofagului distal. Refluxul gastro-esofagian poate prezenta manifestări digestive și extra-digestive. Cele mai importante manifestări extra-digestive sunt: tusea cronică și *wheezing*-ul [11].

Mecanisme patogenice de inducere a tusei cronice de către RGE. Sunt cercetate următoarele ipoteze de inducere a tusei cronice de către RGE:

- teoria refluxului „reflux theory“ ce ne relatează că aspirația conținutului gastric în căile aeriene determină inflamația acestora, bronhoconstricția consecutivă și tuse cronică

- teoria reflectorie „reflex theory“, unde tusea cronică este determinată indirect de RGE printr-un mecanism reflex indus de acidificarea esofagului și stimularea consecutivă a terminațiilor vagale (reflex vago-vagal), întrucât esofagul și arborele bronșic prezintă inervație comună.

Diagnosticul clinic al tusei cronice.

Grupul de experți pentru studiul RGE și tusei cronice ne sugerează următoarele ghiduri care ne facilitează diagnosticul și managementul acestor co morbidități:

- Ghidul CHEST 2017 (protocol Expert Cough Panel and American College of Chest Physicians) ce include studii de cohortă și studii randomizate [10]
- Ghidurile NASPGHAN and ESPGHAN 2018 (Asociația Americană și Europeană de gastroenterologie, hepatologie și nutriție pediatrică ce au ca bază opinia experților [13]
- Ghidul NICE 2015 – bazat pe dovezi de calitate ridicată, moderat și scăzută din studii observaționale [14].

Diagnosticul tusei persistente și refluxului gastro-esofagian

Abordarea diagnostică a tusei cronice asociată RGE este inițiată prin prelevarea detaliată a anamneșticului (debutul tusei, durata, tipul tusei, frecvența episoadelor repetitive de tuse), a antecedentele personale, heredo-colaterale și istoricului bolii: existența bolilor atopice (astm, urticarie, rinită alergică), expunerea la poluanți atmosferici (fumatul pasiv sau praf în casă), manifestări caracteristice pentru aspirarea de alimente sau alte corpuri străine, prezența patologiei cronice (sinusită cronică, fibroză chistică).

De asemenea, sunt importante evaluarea semnelor tipice și atipice ale RGE: pirozis, eructații, regurgități și vomă repetate, hiper salivare, dureri epigastrale. Pentru copiii sugari sunt relevante prezența unor simptome de alertă ale RGE: retardul creșterii asociat cu regurgitare frecvente, vomă repetată, hematemeză, melenă, disfagie, refuzul alimentației, poziție distonică a gâtului (sdr. Sandifer), suferință inexplicabilă la copii, anemie.

Diagnosticul explorativ al tusei cronice

În diagnosticul tusei cronice ne vom axa pe investigații primare: hemoleucograma, examenul sputei și secrețiilor nazale (citologie, cultură bacteriologică), investigații radiologice (sinusurile paranazale, pulmonar) și examene specifice: alergologice, imunologice (teste cutanate, imunograma, IgE serică), explorare funcțională pulmonară, tomografie computerizată a toracelui, cercetări virusologice și microbiologice, bronhoscopie cu biopsia mucoasei bronșice, biopsia pulmonară.

Diagnosticul explorativ al RGE

Conform grupului de experți care au folosit protocolul CHEST (Expert Cough Panel și American College of Chest Physicians) ghiduri metodologice și GRADE (grading of recommendations) în cadrul formatului PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) au formulat următoarele recomandări în diagnosticul paraclinic al tusei cronice comorbide BRGE.

Examen de primă linie: pH metrie gastro-esofagiană 24 ore asociată impendansmetriei esofagiene intraluminale (pH-IML), care are ca scop:

- corelarea simptomelor (inclusiv a tusei) cu evenimente de reflux gastro-esofagian non-acid
- clarificarea rolului refluxului acid și non-acid în etiologia esofagitei și alte semne și simptome sugestive pentru BRGE
- determinarea eficienței terapiei de suprimare a acidului
- diferențierea BRGE non-erozive, esofagului hipersensibil și arsurilor gastrice funcționale la pacienții cu endoscopie digestivă care nu determină leziuni ale mucoasei

Investigații de a doua linie – pH-metria gastro-esofagiană 24 ore realizată când pH-IML nu este disponibilă și se utilizează cu scopul:

- corelarea simptomelor (inclusiv a tusei) cu evenimente de reflux gastro-esofagian
- clarificarea rolului refluxului acid în etiologia esofagitei și alte semne și simptome sugestive pentru BRGE
- determinarea eficienței terapiei de suprimare a acidității gastrice.

Recomandările grupurilor de experți pentru utilizarea examenului endoscopic – endoscopia tractului digestiv superior se efectuează cu biopsii multiple pentru evaluarea complicațiilor BRGE, în cazul suspjecției leziunilor mucoasei sau BRGE refractare la medicație.

Recomandările experților privitor altor manopere și tehnici de explorare ale RGE – grupul de lucru nu recomandă efectuarea de rutină a radioscopiei de contrast cu bariu sau ultrasonografiei pentru diagnosticul BRGE la sugari și copii, se acceptă acest examen doar pentru a exclude anomalii anatomice ale tractului gastro-intestinal. De asemenea, nu este indicată manometria și scintigrafia pentru diagnosticarea BRGE la sugari și copii, se recomandă utilizarea manometriei când se suspectează tulburări de motilitate. Nu recomandă evaluarea pepsinei salivare sau altor biomarkeri pentru diagnosticul BRGE. Testul cu inhibitorii pompei de protoni (IPP) nu se recomandă ca test de diagnostic pentru BRGE la sugari și ca test de diagnostic pentru RGE la pacienții care se prezintă cu

simptome extra esofagiene. Este indicată o probă terapeutică de 4-8 săptămâni cu IPP la prezența simptomelor tipice (arsuri la stomac, durere retrosternală sau epigastrică) la copii.

Managementul BRGE asociate tusei cronice

Grupul de experți CHEST in cadrul formatului PICO au efectuat patru revizuri sistematice al publicațiilor de specialitate la copii cu tuse cronică (durată >4 săptămâni), fără boală pulmonară subiacentă asociată RGE pentru a răspunde la următoarele întrebări:

1. Care sunt indicațiile tratamentului empiric pentru BRGE la copii cu tuse cronică ce nu prezintă simptome gastrointestinale ale RGE?
2. În ce măsură tratamentul BRGE asigură managementul eficient al tusei cronice la copii în cazul asocierii acestor nosologii?
3. Ce medicație eficientă utilizăm al RGE și pentru ce durată la copii cu simptome gastrointestinale asociate tusei cronice?
4. Ce investigații și criterii de diagnostic determină cel mai bine BRGE ca cauză a tusei cronice?

Grupul de experți (PICO) vin cu o serie de recomandări pentru copiii cu vârsta ≤ 14 ani, care prezintă tuse cronică fără o boală pulmonară subiacentă asociată BRGE. Astfel, nu este indicat tratamentul BRGE, atunci când nu există caracteristici clinice ale refluxului gastro-esofagian, cum ar fi regurgitarea recurentă, distonia, postura specifică (Sandifer) la sugari sau arsuri la stomac/durere epigastrică la copii mai mari (recomandare Grad 1B). La pacientul pediatric ce prezintă simptome și semne sau teste conformatoare în concordanță cu refluxul gastro-esofagian patologic, se recomandă tratamentul BRGE în conformitate cu ghidurile bazate pe dovezi (recomandare Grad 1B), pentru o perioadă de 4- 8 săptămâni, iar apoi răspunsul lor reevaluat (declarație neclasată, bazată pe consens). De asemeni, medicația utilizată pentru abordarea „procesului de tratament” depinde de vârsta copilului, regimul de alimentare și simptome, iar IPP și antagoniștii receptorilor H_2 nu trebuie utilizați mai mult de 4-8 săptămâni fără o evaluare suplimentară. Pentru investigarea copiilor suspecți se recomandă utilizarea ghidurilor BRGE ale societăților NICE și ESPGHAN (declarație neclasată bazată pe consens). Ghidurile de diagnostic ale RGE recomandă diagnosticul în dependență de vârsta copilului și de asocierea simptomelor caracteristice. În majoritatea cazurilor de suspjecție a BRGE, endoscopia este sugerată înainte de pH-metrie gastro-esofagiană 24 ore sau impendansmetrie.

Managementul terapeutic al RGE asociat tusei cronice.

Recomandări pentru regimul alimentar. Ghidurile internaționale sistematizează recomandările cu privire la alimentarea și poziționarea corectă a sugariilor care prezintă RGE. La sugari cu RGE este

indicat utilizarea amestecurilor îngroșate sau administrarea amestecurilor cu formulă pe bază de proteine (sau pe bază de aminoacizi) extensiv hidrolizat pentru o perioadă de la 2 până la 4 săptămâni. De asemeni, se recomandă modificarea volumelor și frecvenței de hrănire în funcție de vârstă și greutatea copilului pentru a evita supraalimentarea la sugari.

Este importantă evaluarea masei corporale la copii, deoarece studiile relatează că greutatea corporală excesivă este asociată cu o creștere a prevalenței BRGE, fapt care impune ajustarea regimului alimentar corespunzător vârstei copilului. Se recomandă poziționarea corectă în timpul somnului a copiilor cu utilizarea ridicării capului sau poziția de decubit lateral stâng. Este foarte importantă educația pacientului/părinților ca componentă importantă a tratamentului BRGE.

Medicația BRGE asociată tusei cronice. Grupul de experți CHEST în cadrul formatului PICO au formulat o listă de recomandări al terapiei medicamentoase la copiii cu tuse cronică asociată BRGE. La pacientul pediatric (sugari și copii) se recomandă utilizarea IPP ca tratament de primă linie al BRGE cu esofagită erozivă sau utilizarea H₂ histamino-blocatorilor (H₂RA) dacă IPP nu sunt disponibile sau contraindicate. Este indicată terapia cu H₂RA sau IPP pentru tratamentul simptomelor tipice (arsuri la stomac, dureri retrosternale sau epigastrice) pentru o perioadă de 4-8 săptămâni, cu evaluarea cauzelor alternative ale simptomelor la sugari și copii ce nu răspund la terapie optimă cu H₂RA sau IPP în această perioadă. De asemeni, nu se recomandă terapia cu H₂RA și IPP pentru tratamentul plânsului sau regurgitărilor la sugari sănătoși. În aceleși context nu este indicată utilizarea H₂RA sau IPP la pacienții cu simptome extra esofagiene (tuse, respirație șuierătoare, astm), cu excepția prezenței simptomelor și/sau diagnosticului tipic de BRGE.

Atenționări și recomandări ale experților privitor altor terapii ale BRGE. Grupul de experți nu recomandă utilizarea antiacidelor/algiinaților pentru tratamentul sugarilor și copiilor cu BRGE. Nu este indicată administrarea prokineticelor (domperidonă și metoclopramid) în tratamentul BRGE la sugari și copii, sau altor prokinetice (eritromicină, betancol) ca tratament de primă linie la sugari și copii cu BRGE. De asemeni, nu se recomandă terapia prin masaj pentru a trata BRGE la sugari sau tratamente complementare precum prebiotice, probiotice sau medicamente pe bază de plante. Este indicată utilizarea baclofenului înainte de intervenția chirurgicală la copii la care alte tratamente farmacologice au eșuat.

Poate fi luată în considerare intervenția chirurgicală anti reflux la sugari și copii cu BRGE cu complicații care pun viața în pericol (insuficiență cardio-respiratorie), eșecul tratamentului medicamentos, prezența unor afecțiuni cronice (tulburări neurologice, fibroza chistică), risc

semnificativ de complicații legate de RGE, necesitatea farmacoterapiei de durată pentru controlul semnelor și/sau simptomelor de BRGE.

Concluzii

Asocierea bolii de reflux gastro-esofagian cu tusea cronică la copii este frecventă, uneori subestimată, deseori cu manifestări atipice ce necesită examinări complexe și consult medical specializat multidisciplinar (ORL, gastroenterolog, pneumolog).

În diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic asociat tusei cronice este important utilizarea metodelor avansate de explorare gastro-esofagiană, ce includ impedanța intraluminală esofagiană combinată cu monitorizarea pH-ului gastro-esofagian 24 ore, pH-metria nictemerală, examenul endoscopic cu biopsii multiple.

Managementul BRGE asociate tusei cronice este diferențiat la copii de diferite vârste, cu accent primar pe alimentarea corectă și terapia posturală, modificarea stilului de viață și evitarea deprinderilor nocive, educația pacientului/părinților ca parte a tratamentului refluxului gastro-esofagian.

La pacienții pediatrici cu tuse cronică comorbidă BRGE, tratamentul medicamentos este indicat numai la prezența simptomelor gastrointestinale tipice ale refluxului (regurgitație recurentă, pirozis, dureri în piept sau epigastrice la copiii mai mari, postura gâtului/arcuirea spatelui la sugari, etc.).

Se recomandă utilizarea metodelor de tratament postural și dietetic asociat cu inhibitorii pompei de protoni ca tratament de primă linie al BRGE cu esofagită erozivă la sugari și copii sau utilizarea H₂ histamino-blocatorilor dacă IPP nu sunt disponibile sau contraindicate, pentru o perioadă maximă de 4-8 săptămâni, cu reevaluarea ulterioară a pacienților.

Bibliografie

1. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884-890
2. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341-1360
3. Felea D., Cosmescu A., Slănină A.M., et al. – Studiul etiologic al tusei cronice la copil și adolescent, Congresul Internațional de Pediatrie, Sibiu, 27-30 septembrie 2007
4. Cernătescu I – Tusea cronică persistentă la copil, în Ciofu E, Ciofu C: *În: Pediatria*, ediția I, Editura Medicală, București, 2001: 260-262.
5. Chang AB., Glomb WB., Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP Evidence – Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2006, 129, 260-286
6. Sciuca S. Bronhopatii recurente și cronice la copil Chișinău 2002, 370 p.
7. Sciuca S. Esențialul în pneumologia copilului, Chișinău, „Tipografia centrală”, 2007, 256:46-51.

8. Morice AJ: The etiology, diagnosis and treatment of cough. *J Thorac Dis.* 2014 Oct; 6 (Suppl 7): S759–S761.
9. Chow PY – Ng D K K, Chronic cough in children, *Singapore Med J*, 2004, 45, 462-469
10. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children. CHEST Guideline and Expert Panel Report Anne B. Chang, MBBS, PhD, MPH; John J. Oppenheimer, MD; Peter J. Kahrilas, MD; Ahmad Kantar, MD; Bruce K. Rubin, MD; Miles Weinberger, MD, FCCP; and Richard S. Irwin, MD, Master FCCP; on behalf of the CHEST Expert Cough Panel CHEST 2019; 156(1):131-140.
11. Harding SM, Guzzo M, Richter JE – The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms, *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 1, 34-3
12. Shields MD., Bush A., Everard ML. Recommendations for the assessment and management of cough in children. British Thoracic Society Cough Guideline Group. *Thorax*, 2008, 63 (Suppl III), 1-15.
13. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554.
14. NICE guideline. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1>. Accessed August 19, 2018.

FIBROZA CHISTICĂ LA COPII – AFECTAREA PULMONARĂ PRIN PRISMA INFECȚIILOR RESPIRATORII

Balanetchi Ludmila

Clinica Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,

Cluj Napoca, România

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Fibroza chistică este cea mai frecventă boală genetică fatală în rândul populației cauziene. Mucusul gros și tenace din plămâni afectați de fibroză chistică are ca rezultat clearance-ul mucociliar compromis și predispune la infecții bacteriene cronice, considerate a fi factorii cheie ai leziunilor progresive și ireversibile ale căilor respiratorii. Infecțiile căilor respiratorii au fost în mod constant identificate ca un subiect prioritar de cercetare. Proliferarea microbiană în căile respiratorii în fibroza chistică este dinamică, microbii inhalați și aspirați imigrând în căile respiratorii inferioare, unde au posibilitatea de a se adapta, concurează cu microflora rezidentă, unde pot evolua către cronicizare. La rândul lor, aceste infecții cronice ale căilor respiratorii duc la inflamația persistentă a gazdei care potențează un cerc vicios de leziuni pulmonare structurale, obstrucție, remodelare bronhoalveolară și deteriorarea funcției respiratorii.

Speciile microbiene cel mai des întâlnite la pacienții cu FC sunt *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și complexul *Burkholderia cepacia*. Alți agenți recunoscuți cu rol secundar a căror semnificație clinică a crescut în ultimii ani sunt *Stenotrophomonas maltophilia*, *Hemophilus influenzae*, *Mycobacterium species nontuberculoase*, ciuperci din genul *Aspergillus fumigatus*, și virusurile respiratorii.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, infecții pulmonare, copii.

Summary

Cystic fibrosis is the most common fatal genetic disease among the Caucasian population. Thick, tenacious mucus in cystic fibrosis lungs results in compromised mucociliary clearance and predisposes to chronic bacterial infections, which are thought to be key drivers of progressive and irreversible airway damage. Respiratory tract infections have consistently been identified as a priority research topic. Microbial proliferation in the airways in cystic fibrosis is dynamic, with inhaled and

aspirated microbes immigrating to the lower airways, where they have the opportunity to adapt, compete with resident microflora, where they can progress to chronicity. In turn, these chronic airway infections lead to persistent host inflammation that potentiates a vicious cycle of structural lung damage, obstruction, bronchoalveolar remodeling, and deterioration of respiratory function.

The most common microbial species in CF patients are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex. Other recognized secondary agents whose clinical significance has increased in recent years are *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, nontuberculous *Mycobacterium* species, *Aspergillus fumigatus* fungi, and respiratory viruses.

Key words: cystic fibrosis, lung infections, children.

Introducere.

Fibroza chistică (FC) este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal recesivă, cu evoluție progresivă care afectează mai multe sisteme de organe. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală genetică fatală în rândul populației cauzaziene, cu o prevalență estimată la ≥ 100.000 de persoane în întreaga lume [13]. Incidența FC în Republica Moldova este de 1:1000 – 1:3000 nou-născuți. Incidența FC în Statele Unite este estimată la 1000 de cazuri noi anual, cu rate similare găsite în Regatul Unit și Canada. În întreaga Uniune Europeană, 1 din 2000 până la 3000 de sugari sunt diagnosticați cu CF [5]. Potrivit cercetărilor, multe țări demonstrează dovezi ale scăderii incidenței FC datorită implementării screening-ului nou-născutului. Conform unei analize a 2 studii control randomizate, 88% dintre nou-născuții screening-au menținut funcția pulmonară normală până la vârsta de 7 ani, comparativ cu 75% dintre nou-născuții nescreenizați; cu toate acestea, de-a lungul timpului, diverși factori au modificat rezultatele pulmonare pe termen lung, indiferent de screening [14].

În timp ce CF afectează atât bărbații, cât și femeile în mod egal, pacienții de sex feminin cu FC demonstrează o speranță de viață mai scurtă decât omologii lor de sex masculin, de obicei din cauza debutului mai devreme al infecțiilor respiratorii. Această diferență de sex este prezentă în special la indivizii de sex feminin diagnosticați în copilărie. În comparație cu pacienții de sex masculin, pacienții de sex feminin diagnosticați în copilărie au mai puține șanse de a supraviețui după vârsta de 40 de ani, ceea ce duce la disparități în prevalența CF legată de vârstă.

Conform Registrului European al pacienților cu fibroză chistică (ECFS PR), vârsta medie de diagnostic a pacienților este de 3,6 luni, pe când în Republica Moldova, în lipsa screeningului neonatal, vârsta medie la care se stabilește diagnosticul de FC este de $2,72 \pm 0,089$ ani. Datorită implementării screening-ului nou-născutului, mai mult de 75% dintre diagnosticile de FC din Statele Unite apar înainte ca un copil să atingă vârsta de 2 ani [6]. Vârsta la diagnosticare influențează rezultatele bolii,

diagnosticele mai devreme ducând la rate de supraviețuire îmbunătățite. Aproape 90% dintre persoanele cu FC peste 40 de ani au obținut diagnostice înainte de împlinirea vârstei de 10 ani.

În fibroza chistică, secrețiile diferitelor glande exocrine, cum ar fi glandele sudoripare și glandele din plămâni, sunt anormal de îngroșate, deoarece mișcarea clorurii la suprafața celulei este afectată, astfel încât atracția apei către suprafața celulei este redusă, iar aceste modificări ale mucusului afectează mai multe funcții fiziologice.

FC este cauzată de mutații ale genei CFTR (regulator de conductanță transmembranară a FC). Această genă codifică proteina CFTR, care este o proteină canal situată pe partea apicală a țesutului epitelial. Proteina CFTR transportă clorura și bicarbonatul prin suprafețele apicale ale epiteliiilor secretorii din glandele sudoripare, căile respiratorii pulmonare, tractul gastrointestinal, pancreasul și canalele deferente. Eliberarea de bicarbonat este importantă din punct de vedere fiziologic; bicarbonatul fiind implicat în activarea enzimelor pancreatice și desfășurarea corectă a mucinelor în căile respiratorii, ceea ce este necesar pentru protecția împotriva infecției bacteriene. Defectele proteinei CFTR duc la deshidratarea suprafeței și formarea de secreții groase, vâscoase, mucopurulente.

Au fost descrise peste 2000 de mutații ale genei CFTR, dintre care F508del (deleția a trei baze care codifică fenilalanina la poziția 508) este cea mai frecventă (între 67 – 75 %). Cu toate acestea, nu toate aceste mutații sunt responsabile pentru dezvoltarea CF. Mutațiile din gena CFTR au fost împărțite în mai multe clase (I-VI), în funcție de efectul lor asupra cantității sau funcției proteinei CFTR. Mutațiile din clasele I până la III sunt asociate cu o boală mai gravă, iar cele din clasele IV până la VI cu o boală mai ușoară.

Mucusul gros și tenace din plămâni are ca rezultat un clearance-ul mucociliar compromis și predispune la infecții bacteriene cronice, considerate a fi factorii cheie ai leziunilor progresive și ireversibile ale căilor respiratorii. Mai mult, persoanele cu FC demonstrează perioade de cicluri recurente de creștere a simptomelor respiratorii și de reducere a funcției pulmonare, cunoscute sub numele de exacerbări pulmonare, intercalate între perioadele de relativă stabilitate clinică. Aproximativ 25% dintre pacienții cu FC nu reușesc să-și recupereze funcția pulmonară inițială din aceste episoade, în ciuda terapiei antimicrobiene agresive [15]. Apariția terapiei cu modulatori extrem de eficiente a îmbunătățit dramatic atât funcția respiratorie, cât și bunăstarea generală a multor persoane cu fibroză chistică; cu toate acestea, afectarea pulmonară structurală cu infecții ulterioare persistă. Infecțiile căilor respiratorii au fost în mod constant identificate ca un subiect prioritar de cercetare, cu un obiectiv specific de îmbunătățire a „dectției și tratamentului microorganismelor respiratorii” [12].

Proliferarea microbiană în căile respiratorii afectate de FC, ca o consecință a clearance-ului mucociliar disfuncțional, este dinamică, microbii inhalați și aspirați imigrând în căile respiratorii inferioare, unde au posibilitatea de a se adapta, concurează cu microflora rezidentă, unde pot evolua către cronicizare. La rândul lor, aceste infecții cronice ale căilor respiratorii duc la inflamația persistentă a gazdei care apoi potențează un cerc vicios de leziuni pulmonare structurale, obstrucție, remodelare bronhoalveolară și deteriorarea funcției respiratorii.

Speciile microbiene cel mai des întâlnite la pacienții cu FC sunt *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și complexul *Burkholderia cepacia*. Alți agenți recunoscuți cu rol secundar a căror semnificație clinică a crescut în ultimii ani sunt *Stenotrophomonas maltophilia*, *Hemophilus influenzae*, *Mycobacterium species nontuberculoase*, ciuperci din genul *Aspergillus fumigatus*, și virusurile respiratorii.

Infecțiile pulmonare cu *S. aureus*

S. aureus este un microorganism gram pozitiv, fiind primul agent patogen recunoscut la pacienții cu FC. Este unul dintre primele microorganisme care a colonizat tractul respirator al pacienților cu FC și atinge cea mai mare prevalență relativ devreme în viață (50% dintre sugarii cu vârsta mai mică de 2 ani și până la 80% la începutul adolescenței) [1,11]. Achiziția *S. aureus* la începutul vieții este adesea atribuită colonizării nazale ridicate, estimată a fi de până la 30% în populația generală, și se caracterizează prin persistență pe termen lung în căile respiratorii [1]. Infecția cu *S. aureus* are rezultate clinice adverse, inclusiv un grad mai mare de inflamație a căilor respiratorii și o funcție pulmonară scăzută. *S. aureus* rezistent la metilicilină (MRSA) a apărut la scurt timp după introducerea metilicinei ca antibiotic semisintetic rezistent la penicilină în anii 1960 [1]. Infecția cu MRSA este întâlnită în special la pacienții cu multiple spitalizări. Prevalența MRSA variază de la 10 la 25% la persoanele cu FC la nivel global, dar cu variații semnificative în funcție de țară. Infecția cu MRSA reprezintă o preocupare clinică deosebită, deoarece prezența sa este asociată cu declinul accelerat al funcției pulmonare, aduce cea mai negativă contribuție la progresia leziunilor pulmonare, cu valori mai scăzute ale spirometriei, rate mai mari de scadere a VEMS și cu o mortalitate asociată în exces [1].

Infecțiile pulmonare cu *H. influenzae*

H. influenzae, un cocobacil gram negativ, se găsește în mod obișnuit în tractul respirator superior la indivizii sănătoși și bolnavi deopotrivă - dar prezența sa în căile respiratorii în FC este asociată cu inflamația locală. *H. influenzae* este a doua specie ca răspândire (aproximativ 28%) în primii 5 ani de viață ai pacientului cu FC - cu rate similare până la începutul adolescenței înainte de a

scădea la aproximativ 10% la vârsta adultă [4]. *H. influenzae* posedă mai mulți factori de aderență care contribuie la colonizarea bacteriilor, persistența și formarea biofilmului.

Unice, în comparație cu alți agenți patogeni CF, tulpinile de *H. influenzae* care cauzează infecții care sunt de obicei tranzitorii în căile respiratorii, cu infecție persistentă de-a lungul anilor de către o singură tulpină care apare doar într-o minoritate de cazuri. Tulpinile de *H. influenzae* prelevate de la pacientul cu FC au capacitatea de a deveni rezistente la mai multe clase de antibiotice, determinată parțial de adaptarea fenotipică a hipermutabilității. Un studiu longitudinal retrospectiv pe 349 de pacienți de peste 15 ani (1998–2012) a indicat o dublare a prevalenței (8–16%, $p < 0,0001$; vârsta medie 7,6 ani.) pe parcursul perioadei de studiu [7].

Infecțiile pulmonare cu *Ps. aeruginosa*

Ps. aeruginosa, un bacil gram negativ, este din punct de vedere istoric cel mai răspândit agent patogen la pacienții cu FC adulți (aproximativ 60–80%). Prevalența crescândă a *Ps. aeruginosa* în adolescență și vârsta adultă tânără este considerată a fi determinată atât de expunerea bacteriană, cât și de cursurile recurente de antibiotice din eradicarea colonizatorilor timpurii a căilor respiratorii. incidența infecțiilor pulmonare cu *Ps. aeruginosa* la pacienții cu FC este de aprox.60% și se întâlnește încă de la o vârstă fragedă, înregistrându-se o colonizare precoce în primul an de viață de până la 19%. Folosind date din mai multe registre naționale de pacienți cu FC, se poate observa o creștere semnificativă a prevalenței a infecțiilor respiratorii cu *Ps. aeruginosa* între pacienții cu vârste între 6 până la 10 ani și pacienții cu vârste între 18 – 24 de ani. Concomitent, prevalența atât a *H. influenzae*, cât și a *S. aureus* scade în paralel cu creșterile infecțiilor cu *Ps. aeruginosa*, ilustrând schimbări longitudinale dinamice între agenții patogeni clasici.

Ps. aeruginosa este un microorganism foarte patogen. În faza infecției acute, bacteria produce mai multe tipuri de toxine, ale căror efecte vizează îmbunătățirea sintezei mediatorilor proinflamatori, inhibarea fagocitozei și deteriorarea structurală primară a celulelor epiteliale bronșice. Astfel, infecția cu *Ps. aeruginosa* sporește în continuare mucostaza prin reducerea eficienței clearance-ului mucociliar. Dezvoltarea infecției cu *Ps. aeruginosa* este asociată cu o deteriorare progresivă a funcției pulmonare, o creștere a modificărilor distructive ale arborelui bronșic și scăderea ratei de supraviețuire.

Odată dobândită în mod cronic, pacientul cu FC adăpostește, de obicei, tulpini care evoluează rapid prin mai multe mecanisme de adaptare, inclusiv achiziționarea de mutații. Un astfel de exemplu este tranziția de la fenotipul nemucoid la cel mucoid, care este asociat cu o deteriorare clinică accelerată în consecință. Deși există mai multe definiții ale infecției cronice, cel mai frecvent utilizat este criteriul Leeds (adică, izolarea *Ps. aeruginosa* în >50% din culturile de spută pe o perioadă de 12 luni consecutiv). Dezvoltarea cronică a infecției cu *Ps. aeruginosa* are efecte clinice adverse semnificative,

inclusiv valori scăzute ale FEV1, declin accelerat al funcției pulmonare, scoruri radiografice mai slabe, stare nutrițională mai scăzută și progresie mai rapidă către boală pulmonară în stadiu terminal și deces comparativ cu cei pacienții cu FC fără infecții respiratorii cu *Ps. aeruginosa* [9]. Mai mult, copiii colonizați cu *Ps. aeruginosa* au în medie o supraviețuire mai redusă cu 10 ani în comparație cu acei pacienți fără infecție cu *Ps. aeruginosa*.

Ghidurile recomandă supravegherea evolutivă a colonizării căilor respiratorii și eradicarea promptă ca răspuns la noile achiziții de *Ps. aeruginosa*.

Infecțiile pulmonare cu complexul *B. cepacia*

Complexul *B. cepacia* (Bcc) reprezintă un grup heterogen format din peste 20 de variante genomice similare fenotipic (genomovars), strâns înrudite, dar cu patogenitate diferită, cele două cele mai frecvent identificate în FC fiind *B. cenocepacia* și *B. multivorans*. În timp ce aceste specii sunt grupate pe baza caracteristicilor bacteriologice, impactul clinic al acestor specii diferite este adesea profund diferit. În timp ce prevalența Bcc este în general raportată ca fiind de 5 până la 20% din pacienții cu FC, un studiu canadian recent a demonstrat schimbări epidemiologice profunde în acest interval, cu o scădere semnificativă a numărului limitat de tulpini epidemice de *B. cenocepacia*. recent înlocuit cu prevalența crescândă a izolatelor nonclonale de *B. multivorans* și alte specii [18]. Complexul bacterian *B. Cepacia* este însoțit și de o rată foarte înaltă de mortalitate între 62 – 100 %. *B. cenocepacia*, în special, au fost asociate cu boli pulmonare mai severe, inclusiv declin respirator rapid și mortalitate generală crescută [17]. Deși este mai puțin frecventă și foarte rară în ultimii ani, pneumonia necrozantă rapid progresivă cu sau fără bacteriemie refractară denumită „sindrom cepacia” de la (predominant) *B. cenocepacia* a fost asociată cu o fatalitate aproape uniformă.

B. cepacia produce 16 toxine diferite și anatoxine ale acestora, precum și siderofori care sporesc proprietățile virulente ale microorganismelor. Principalele efecte ale toxinelor sunt inhibarea creșterii celulare, controlul formării biofilmului, stabilizarea genomului și asigurarea persistenței microorganismului după expunerea la antibiotice, ceea ce face dificilă eradicarea infecției. Pacienții cu infecție pulmonară cu complexul *B.cepacia* experimentează o scădere semnificativ mai pronunțată a VEMS și o rată de supraviețuire mai mică în comparație cu pacienții cu infecție cronică cu *Ps.aeruginosa*

Microorganismul are o abilitate sporită de a invada epiteliul respirator, cauzând deteriorare pulmonară rapidă, însoțită de bacteriemie și hipertensiune pulmonară severă, astfel pacienților cu infecție cu *B.cepacia* le este interzis contactul cu pacienți neinfecțați. Astfel, transmiterea de la pacient la pacient a clonelor epidemice de *B. cenocepacia* (în special ET-12) și *B. dolosa* a fost una dintre forțele motrice din spatele progresului măsurilor de control și prevenirii al infecțiilor pentru a preveni

răspândirea. Terapia cu antibiotice pentru Bcc este chiar mai complicată decât *Ps. aeruginosa* și limitată de nivelul ridicat de rezistență la antibiotice și ușor de dobândit, lăsând puține opțiuni terapeutice.

Infecțiile pulmonare cu *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia este o bacterie gram-negativă cu rezistență inerentă la mai multe medicamente, care a apărut din ce în ce mai mult în ultimele decenii pe măsură ce a crescut rata de supraviețuire a pacientului cu FC – cu rate de prevalență variind de la 8 la 14% dintre adulți [2].

Infecția cu *S. maltophilia* apare în mod disproporționat la cei cu boală mai avansată și la cei care experimentează rate mai exagerate de declin al funcției pulmonare. Un studiu de cohortă transversal mare a demonstrat, folosind nivelurile de anticorpi seric, că infecția cronică a fost un factor de risc independent pentru exacerbările pulmonare care a necesitat spitalizare. În special, asocierea infecției cronice cu *S. maltophilia* ca factor de risc pentru spitalizare pentru exacerbările pulmonare a rămas atunci când a fost ajustată pentru alți factori clinici, inclusiv valorile FEV1, stadiul bolii, vârsta și prezența infecției cu *Ps. aeruginosa*. Un studiu de cohortă într-un singur centru a identificat achiziția incidentă de *S. maltophilia* ca având o scădere medie anuală înrăutățită a valorilor spirometrici FEV1 (-2,14 vs. -1,67/an) și rate crescute de spitalizare [3]. În prezent, nu există declarații de consens cu privire la strategiile de tratament sau de eradicare. Având în vedere această lipsă de dovezi, pilonul actual al managementului este determinat de experiența clinică în domeniu, care recunoaște în mod uniform nevoia disperată de studii pragmatice.

Infecțiile pulmonare cu ciuperci

Pe lângă bacterii precum *Pseudomonas aeruginosa*, unele ciuperci filamentoase precum *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.* și *Exophiala spp.* capătă o importanță din ce în ce mai mare ca și cauză a exacerbărilor bronhopulmonare în FC. Prevalența acestor ciuperci patogene variază de la 1,9 la 56,7%, iar patogenitatea lor poate diferi de cea a bacteriilor, deoarece ciupercile diferă de bacterii prin capacitatea lor de a coloniza căile respiratorii [16]. Prin urmare, patogenitatea lor poate depinde de anumite căi imunologice care modifică susceptibilitatea pacienților. Factorii predispozanți, cum ar fi clearance-ul muco-ciliar defect, tratamentele antibiotice prelungite, inflamația locală și utilizarea corticosteroizilor inhalatori și sistemici pot facilita creșterea fungică în plămâni cu FC.

Biota fungică este dominată de ciuperci filamentoase precum *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* și drojdii precum *Candida albicans* și *Candida glabrata* [16]. Cu toate acestea, ciuperci rare precum *Exophiala dermatitidis*, *Trichosporon mycotoxinivorans* și *Rasamsonia argillacea* pot coloniza căile respiratorii ale pacienților cu FC, provocând infecții clinice semnificative. Terapia poate fi o provocare, deoarece unele dintre mucegaiuri sunt rezistente la mai multe medicamente,

Deoarece criteriile pentru infecțiile fungice invazive (pneumonie) la pacienții cu FC nu au fost încă definite, următoarele criterii pentru infecția fungică pulmonară invazivă „foarte probabilă” au fost luate în considerare de către autori: creșterea producției de spută, izolarea multiplă a aceleiași specii de fungi din spută sau lavaj bronhoalveolar (cel puțin două probe pozitive pentru cultură în 6 luni), infiltrat(e) pulmonar(e) la examinarea prin tomografie toracică sau la radiografie, eșecul tratamentului cu antibioticoterapie (două sau mai multe tratamente cu antibiotice, durata de două sau mai multe săptămâni), scăderea inexplicabilă a funcției pulmonare (excluderea noilor boli legate de FC, de exemplu diabetul zaharat), excluderea bacteriilor noi/alte (de exemplu, micobacterii non-tuberculoase sau *Pseudomonas aeruginosa*), excluderea aspergilozei bronhopulmonare alergice.

Infecțiile pulmonare cu *Aspergillus spp.*

Aspergillus spp. sunt cei mai frecvenți agenți patogeni fungici colonizatori la pacienții cu FC. Într-un studiu recent care a examinat 25.975 de probe de spută de la pacienții cu FC, *Aspergillus spp.* au fost detectate în 35% din probe (29% cu *A. fumigatus*) [16]. Inhalarea conidiilor de *Aspergillus* poate duce în principal la două scenarii clinice, fie colonizarea căilor respiratorii cu *Aspergillus*, fie aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), dar pot apărea și sensibilizarea, aspergilomul și infecțiile pulmonare.

Pentru infecțiile cu *Aspergillus*, în special în infecțiile invazive, voriconazolul este tratamentul recomandat în conformitate cu aproape toate ghidurile bazate pe un beneficiu semnificativ de supraviețuire, care este menținut în multiple studii retrospective din viața reală. Până în prezent, nu s-au ajuns la recomandări consensuale pentru tratamentul infecțiilor cu *Aspergillus* în special în contextul FC. Pe lângă voriconazol, posaconazolul poate fi recomandat și pentru infecțiile cu *Aspergillus* și utilizarea sa a fost evaluată la pacienții grav bolnavi.

Infecțiile pulmonare cu *Candida spp.*

Un studiu german descrie aproximativ 75% dintre pacienții cu FC din cadrul studiului care au fost colonizați de drojdii, în principal *C. albicans* (38%), *Candida dubliniensis* (12%), *C. glabrata* (9%), *Candida parapsilosis* (3%), *Candida lusitanae* (2%) și *Candida krusei* (1%) [16]. Aceste rezultate sunt similare cu cele raportate anterior privind colonizarea fungică a tractului respirator în FC.

Patogenitatea acestor organisme și influența lor asupra progresiei bolii în FC este mai puțin înțeleasă și continuă să fie dezbătută. În ceea ce privește patogenitatea în FC, *Candida spp.* poate provoca infecții localizate și sistemice și induce afte bucală și genitală, candidoze legate de dispozitivele de acces vascular și complicații post-transplant. Potențialul *Candida spp.* de a provoca declinul funcției pulmonare a fost demonstrată în trei studii diferite la pacienții cu FC [8]. Cu toate

acestea, dacă tratamentul împotriva *Candida spp.* influențează evoluția bolii sau scăderea funcției pulmonare rămâne necunoscută și necesită investigații suplimentare. În cazurile foarte rare de infecție pulmonară foarte probabilă cauzată de *Candida spp.*, identificarea precisă a speciilor de *Candida* infectante este crucială în determinarea agentului antifungic, deoarece există specii de *Candida* rezistente la fluconazol. În infecțiile cu *C. albicans*, se recomandă începerea cu un azol, de preferință fluconazol, și modificarea tratamentului dacă este necesar conform testelor de sensibilitate.

Prevalența mare a ciupercilor în FC și riscul unei game de boli legate de ciuperci, de la alergie la infecții severe, ridică problema prevenirii. Într-un studiu german, a fost găsit un procent mare (75%) de colonizare a drojdiei [16]. Acest lucru poate fi explicat probabil prin utilizarea recurentă a corticosteroizilor și a tratamentelor cu antibiotice împotriva infecțiilor bacteriene cronice și avantajul rezultat pentru creșterea drojdiei. Prin urmare, la pacienții cu tratament cu corticosteroizi pe termen lung sau recurent sau cu tratament antibiotic inhalator, oral sau chiar i.v., screening-ul trebuie luat în considerare pentru colonizarea fungică și infecția fungică.

Deoarece pacienții cu FC inhalează mai multe medicamente diferite o dată, de două ori sau chiar uneori de trei ori pe zi, dispozitivul de inhalare este un factor de risc, dacă dezinfecția nu se face în mod igienic adecvat. Într-un studiu al pacienților cu FC, au fost investigate un total de 170 de nebulizatoare de la 149 de subiecți. Per total, 86/149 (57,7%) din subiecți au avut culturi fungice pozitive de la cel puțin unul dintre dispozitivele lor, 39/149 (26,2%) fiind drojdii, 47/149 (31,5%) mucegaiuri și 20/149 (13,4%) o combinație de drojdii și mucegaiuri. *Aspergillus fumigatus* a fost cel mai frecvent izolat mucegai, urmat de *Penicillium spp.*, *Lecanicillium sp.* speciile *Exophiala* au fost, de asemenea, izolate. Cea mai frecventă drojdie care a contaminat dispozitivele a fost *Candida guilliermondii* urmată de *C. parapsilosis*. Acest studiu sugerează că dispozitivele de inhalare pot juca un rol important ca factor de risc individual, deoarece poate apărea contaminarea cu ciuperci [10].

Un nou factor de risc pentru dobândirea de ciuperci a fost identificat recent și este acum recunoscut de pacienții cu FC – mașinile de spălat vase, care pot găzdui drojdia neagră *E. dermatitidis* care poate fi găsită să crească pe garniturile de cauciuc ale ușilor.

În ceea ce privește ABPA, un grup de cercetare a raportat că deținerea de animale de companie este un factor de risc pentru ABPA. ABPA a fost asociată cu deținerea de animale de companie la pacienții cu FC. În plus, ABPA la proprietarii de animale de companie cu FC a fost asociat cu un număr crescut de exacerbări, iar rata de sensibilizare la acarieni, câini și pisici a fost mai mare la proprietarii de animale de companie comparativ cu cei care nu au animale de companie. Aceste rezultate sugerează screeningul pentru ABPA dacă pacienții sunt proprietari de animale de companie și dacă ABPA este recurent, deținerea animalelor de companie ar trebui exclusă.

Concluzii

Precocitatea diagnosticului de fibroză chistică este un factor important în evoluția bolii și asigură întârzierea apariției complicațiilor pulmonare. Prezența mutației F508del în genotipul CFTR al pacienților cu FC determină o scădere a funcției pulmonare comparativ cu pacienții cu genotip nonF508del;

Infecțiile pulmonare la pacienții cu fibroză chistică se asociază cu reducerea semnificativă a indicilor spirometrici. *Ps.aeruginosa* și *S.aureus* sunt microorganismele care cel mai des provoacă infecții pulmonare cronice la pacienții cu FC. Ciupercile filamentoase precum *Aspergillus spp.* și drojdiile precum *Candida spp.* capătă o importanță din ce în ce mai mare ca și cauză a exacerbărilor bronhopulmonare în fibroza chistică.

Terapia cu corticosteroizi pe termen lung și antibioticele trebuie întotdeauna luate în considerare în cadrul unui calcul al riscului vs beneficiu nu numai în ceea ce privește ciupercile, ci și alte efecte secundare.

Bibliografie.

1. Akil N, Muhlebach MS. Biology and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53 (S3): S64-S74
2. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: [CD009249](#)
3. Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52 (10) 1276-1282
4. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2020
5. [Cystic fibrosis statistics](#). Cystic Fibrosis News Today. Accessed January 19, 2022.
6. [Cystic fibrosis](#). MedlinePlus. Updated January 3, 2022. Accessed January 11, 2022.
7. Ebbing R, Robertson CF, Robinson PJ. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenza* in cystic fibrosis: 15 years experience. *J Med Microbiol Diagn* 2015; S5 (004) DOI: [10.4172/2161-0703.S5-004](#).
8. Hector A, Kirn T, Ralhan A, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with aacystic fibrosis. *J Cystic Fibros.* 2016;15:340–9.
9. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM. et al; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151 (02) 134-139 , 139.e1
10. Peckham D, Williams K, Wynne S, et al. Fungal contamination of nebuliser devices used by people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15:74–7.
11. Rumpf C, Lange J, Schwartbeck B, Kahl BC. *Staphylococcus aureus* and cystic fibrosis—a close relationship. What can we learn from sequencing studies?. *Pathogens* 2021; 10 (09) 1177

12. Saiman L. Improving outcomes of infections in cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54 (Suppl. 03) S18-S26
13. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021; 397 (10290): 2195-2211
14. Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *CochraneDatabaseSystRev*. 2009;2009(1):CD001402. doi:10.1002/14651858.CD001402.pub2
15. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG. et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40 (01) 61-66
16. Ziesing S, Suerbaum S, Sedlacek L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. *Med Mycol*. 2016;54:781–6.
17. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R. et al. *Burkholderia* species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (01) 70-78
18. Zlosnik JEA, Henry DA, Hird TJ. et al. Epidemiology of *Burkholderia* infections in people with cystic fibrosis in Canada between 2000 and 2017. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17 (12) 1549-1557

MALFORMAȚIILE COMBINATE BRONHO-VASCULARE LA COPII

Svetlana Sciuca^{1,2}, Ina Palii^{1,2}, Elena Mîndru^{1,2}, Rodica Selevestru^{1,2}, Artur Makstutis²

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Rezumat

Introducere: Stenoza traheală prezintă 1% din toate stenozele laringotraheale, dar mortalitatea poate varia între 20-30% și poate ajunge până la 70% atunci când este prezentă în prima lună de viață

Material and methods: Se prezintă cazul unui copil de 2 luni, sex masculin internat în Institutul Mamei și Copilului. Cazul prezintă interes prin evoluție trenantă și severă a unui proces inflamator infecțios pulmonar condiționat de malformații complexe bronho-vasculare.

Results: Copilul se internează în stare generală gravă: FR=70/min, FCC=139/min, SpO₂=90-94%, T/A –90/50 mmHg, cu dispnee mixtă, tiraj intercostal, subcostal, participarea mușchilor auxiliari, wheezing; tuse semiproductivă; mucozități în abundență, acrocianoză, marmurarea tegumentelor. Murmur vezicular diminuat, raluri crepitante bilateral. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate.

La examenul tomographic care a fost indicat după persistența simptomatologiei respiratorii pe tratament antibacterian combinat a fost prezența unei bronhii de punte (*Bridging bronchus*) este o anomalie bronșică congenitală rară, fiind raportată în literatura științifică între 0,1– 1,9% din copii.

Conclusions. Frecvent, bronhia de punte apare împreună cu malformația cardiacă congenitală și marele vase, în special cu artera pulmonară stângă *sling* (*SLPA*). Anomaliile traheobronșice creează adesea o provocare de diagnostic.

Cuvinte cheie: bronhii de punte, *Bridging bronchus*, anomalie congenitală, copii.

COMBINED BRONCHOVASCULAR MALFORMATIONS IN CHILDREN

Background: Tracheal stenosis represents 1% of all laryngotracheal stenosis, but mortality can vary from 20 to 30% and can reach up to 70% when present in the first month of life.

Material and methods: The case of a 2-month-old male child hospitalized in the Institute Mother and Child. The case is of interest due to the slow and severe evolution of an inflammatory process pulmonary infectious due to complex broncho-vascular malformations.

Results: The child is hospitalized in serious general condition: FR=70/min, FCC=139/min, SpO₂=90-94%, T/A –90/50 mmHg, with mixed dyspnea, intercostal, subcostal draft, participation of

auxiliary muscles, wheezing; semiproductive cough; abundant mucus, acrocyanosis, marbling of the skin. Diminished vesicular murmur, crepitant rales bilaterally. Rhythmic heart sounds, attenuated.

At the tomographic examination that was indicated after the persistence of respiratory symptoms on combined antibacterial treatment was the presence of a bridging bronchus is a rare congenital bronchial anomaly, being reported in the scientific literature between 0.1-1.9% of children.

Conclusions: Bridge bronchus often occurs together with congenital heart malformation and the great vessels, especially with the sling left pulmonary artery (SLPA). Tracheobronchial abnormalities create often a diagnostic challenge.

Key words: bridging bronchus, bridging bronchus, congenital anomaly, children.

Introduction

Prevalența malformațiilor congenitale ale căilor respiratorii au fost estimate 1 din 10.000 de nou-născuți vii. Stenoza traheală reprezintă 1% din toate stenozele laringotraheale, dar mortalitatea poate varia de la 20 la 30% și poate ajunge până la 70% atunci când este prezentă în prima lună de viață. Anomaliile traheale sunt de obicei împărțite în două categorii: congenitale și dobândite [6]. Anomaliile cardiopulmonare concomitente sunt prezente până la 50% dintre pacienți. Stenoza traheală dobândită poate rezulta dintr-o varietate de insulte și este adesea multifactorială; cu toate acestea, cel mai frecvent este un rezultat al intubării prelungite, ceea ce duce la leziunea necrozei induse de presiune a mucoasei traheale [6]. O bronhie de punte (*Bridging bronchus-BB*) este o anomalie bronșică congenitală rară, fiind raportată în literatura științifică între 0,1– 1,9% din copii. În aceste cazuri există o bronhie anormală la plămânul drept care decurge din bronhia principală stângă.

Bronhie de punte, a fost descrisă primar în 1976 de Gonzales-Crussi, ea fiind definită ca o anomalie congenitală rară a căilor respiratorii, în care lobul drept superior al plămânului este alimentat de bronhia principală dreaptă, în timp ce lobul drept inferior și, adesea, lobul drept mijlociu este furnizat de o bronhie aberantă care provine din bronhia principală stângă. Bronhia aberantă traversează (punți) partea inferioară a mediastinului, de unde și termenul de bronhie de punte (*Bridging bronchus - BB*). Are o asociere ridicată cu bronhia lobului superior drept și malformații cardiace și vasculare congenitale, în special cu *sling*-ul arterei pulmonare stângi [4].

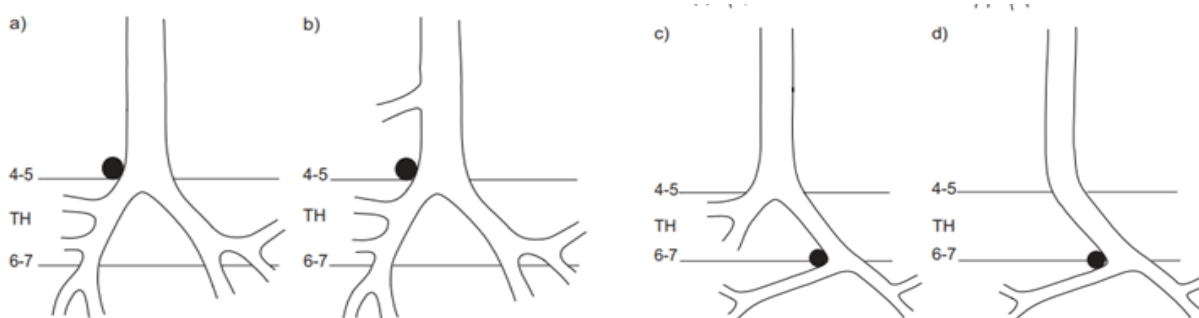


Figura 1. Clasificarea *sling*-ului de arteră pulmonară și variantele bronhiei de punte [2, 5].

Sunt prezentate modificări de arborizare traheobronșică asociate cu *sling* de arteră pulmonară stângă. În imaginea (figura 1 a,b) este prezentată artera pulmonară stângă *sling* (*SLPA*) de tip IA și respectiv IB, iar (figura 1 c, d) este prezentată *SLPA* de tip IIA și IIB. Tipul IA se referă la *SLPA* cu anatomie traheobronșică normală și bifurcație normală la nivelul vertebrelor toracice a IV^a și a V^a. În tipul IB (figura 1 b) există o bronhie traheală suplimentară pe lobul superior drept. Bronhia de punte (*BB*) este prezentă în tipul II de *SLPA*. În tipul IIA (fig. 1c), *BB* provine dintr-o pseudocarina la nivelul vertebrelor toracice a VI^a și a VII^a, cu bronhia lobului superior drept care provine din carina la nivelul vertebrelor a IV^a și a V^a toracală. În tipul IIB (fig. 1 d), bronhia lobului superior drept este absentă. *SLPA* traversează bronhia dreaptă în tipul I și *BB* în tipul II [1, 2, 3].

O analiză a literaturii de specialitate sugerează că o mare parte a pacienților cu bronhii de punte prezintă detresă respiratorie, tuse și respirație șuierătoare la naștere și continuă cu luni de zile înainte de diagnosticare. Bronhia de punte este o malformație traheobronșică rară care se prezintă cu simptome respiratorii pediatrice comune, dar este dificil de diagnosticat fără un diagnostic amănunțit.

Scopul cercetării a aduce la cunoștință despre un caz de malformații complexe care mimează un debut recurent de afectare inflamator infecțioasă pulmonară severă cu evoluție trenantă.

Material și metode. Se prezintă cazul unui copil de 2 luni, sex masculin internat în Institutul Mamei și Copilului. Pacienții a fost cercetați după un protocol unic, care a inclus examinarea complexă și a cuprins informația din fișa medicală de ambulație (F112/e), fișa medicală a pacientului de staționar (F 003/e). A fost examinat clinică, paraclinică. Diagnosticul a fost confirmat la Tomografia computerizată (CT) în regim *simedias tinglur Tar 4PR*, regim angiografic a toracelui (CT Scanner Toshiba Aquilion Prime 80 slices).

Rezultate

Se prezintă cazul clinic cu patologie extrem de rară. Copil sex masculin, vârsta 2 luni, născut de la sarcina a II, nașterea a II, la termen de 40 săptămâni de gestație. Nașterea prin operație cezariană, greutatea la naștere – 3100 gr, talia – 50 cm. Apgar 8/9 puncte la un minut și 5 minute după naștere.

Se internează în stare generală gravă: FR=70/min, FCC=139/min, SpO2=90-94%, T/A –90/50 mmHg, cu dispnee mixtă, tiraj intercostal, subcostal, participarea musculaturii auxiliare, *wheezing*, tuse semiproductivă; mucozități în abundență, acrocianoză, marmurarea tegumentelor. Murmur vezicular diminuat, raluri crepitante bilateral. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate.

Tabelul 1 Rezultatele hemoleucogramei

Hb, g/L	Er,10 ⁶ /uL	L,10 ⁹ /L	Nesegm,%	Segm,%	Eoz, %	Limf,%	Mon,%	VSH,mm/h
117,0	3,60	10,90	7,00	58,0	1,00	32,0	2,0	5,0
118,0	3,70	12,0	10,0	70,0	1,00	16,00	3,00	4,0

Examele paraclinice sunt prezentate prin hemoleucogramă (tabelul 1). În analiza biochimică fără particularități patologice. A fost confirmată serologie pozitivă prin IgG - Ac *anti-HSV tip 1,2*, IgG, Ac *anti-CMV* IgG pozitivi. În bacteriologie (frotiu din rinofaringe) - *Pseudomonas aeruginosa* 10⁵, *Streptococcus mitis*. Ecocardiografia în regim DOPLER - Cavitatile cordului nu-s dilatate. Funcția de pompa a miocardului VS în limitele normei (FE VS 74%). Insuficiența mitrală gr. I. Cordaje false în cavitatea ventricolului stâng. Insuficiența valvei tricuspide gr. I. Insuficiența valvei pulmonare gr I.

Tomografia computerizată regim simedias tinglur Tar 4PR, și regim angiografic a toracelui (CT Scanner Toshiba Aquilion Prime 80 slices) (figura 2).

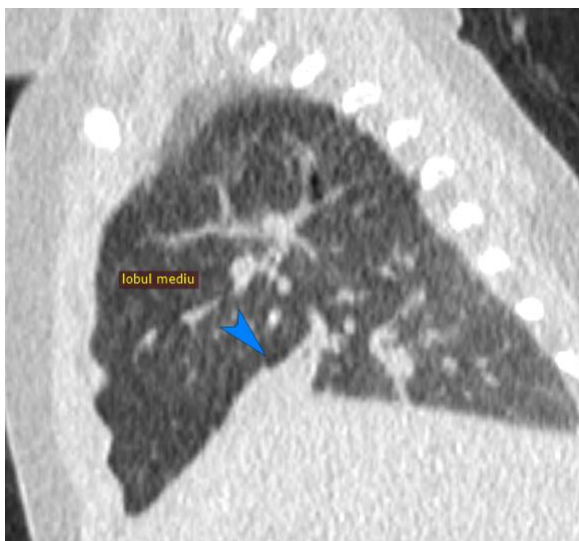


Figura 2 Atelectazia de lob mediu pe dreapta



Figura 3 Emergența bronhiilor medii și inferioare prin bronhia comună

La tomografia computerizată a toracelui și mediastinului se determină anomalie congenitală de dezvoltare a arborelui bronșic cu emergența bronhiilor lobare medii și inferioare drepte prin bronhie comună de la bronhia principală stângă, bronhia comună cu semne de stenoză intrinsecă subtotală de

la nivelul pseudocarinei pe o distanță de 1,0 cm, bronhie lobară superioară dreaptă cu emergența obișnuită de la bifurcație, cu calibru obișnuit (figura 2-5).

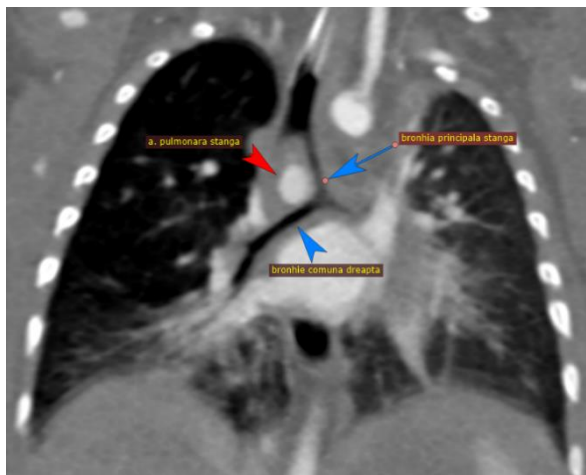


Figura 4 *Bridging bronchus - BB*

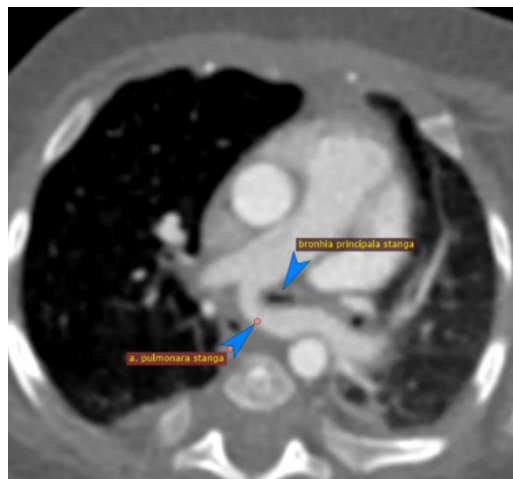


Figura 5 *sling pulmonar*

Angiografia prin tomografie computerizata a cordului și vaselor magistrale. Artera pulmonară stângă aberantă (*pulmonary sling*). Infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală, cu component atelectatic. Stenoza extrinsecă a arborelui bronșic. Hiperpneumatizarea lobului superior pe dreapta. Atelectazia subtotală a lobului mediu pe dreapta (figura 2-5).

Sling-ul arterei pulmonare este dificil de diagnosticat din cauza rarității sale și a unui spectru larg de simptome. De-a lungul anilor, au existat multe proceduri chirurgicale diferite pentru tratarea stenozei traheale. Copilul prezentat va continua tratamentul pentru procesul inflamator infecțios pulmonar cu component atelectatic pe dreapta.



Figura 6 Bronhia medie obturată (cap de săgeată), Bronhia inferioara (sageată)



Figura 7 Bronhia medie și inferioara după tratament

Tomografia computerizată a cutiei toracice demonstrează poziția și amploarea compresiei traheobronșice, anatomia arterelor pulmonare și relațiile spațiale dintre arterele pulmonare, trahee, bronhii și esofag. Acest lucru este important pentru planificarea chirurgicală.

În mod consecvent, raportul prezentat a arătat un caz clinic cu bronhii de punte asociate cu anomalii suplimentare vasculare care influențează prognosticul evolutive al maladiei. Examenul radiografic al cutiei toracice mai puțin reușește să constate un diagnostic de anomalie ale arborelui bronșic. Bronhiile pot fi identificate prin investigații bronhoscopice sau scanare prin CT. O altă abordare diagnostică poate include angiografia și sonografia abdominală pentru a evalua malformații suplimentare.

Concluzii

Frecvent, bronhia de punte apare împreună cu malformația cardiacă congenitală și malformații ale vaselor mari, în special cu artera pulmonară stângă *sling* (*SLPA*). Anomaliile traheobronșice creează adesea o provocare de diagnostic.

Copilul diagnosticat cu malformație combinată bronhopulmonară și a vaselor magistrale pulmonare realizează simptome grave cu insuficiență respiratorie progresivă, infecție pulmonară recurentă severă și riscuri pentru un prognostic rezervat în lipsa unei abordări cardiochirurgicale precoce.

Bibliografie

1. Andrew Durward and Muhammed Riyas Rahmath K, Sidra Medicine, Hamad Medical Corporation Department of Medical Education November 7, 2022
2. Backer Carl L., et al. Vascular rings. In: *Semin Pediatr Surg.* 2016; vol. 25(3), p.165-75.
3. Carlson L, Haider M, Liu H, Baird C, Mayer JE, Nathan M. Left Pulmonary Artery Sling: Postoperative Outcomes for Patients at a Single Center. *World J Pediatric Congenit Hear Surg* 2021; 12: 715–27.
4. El-Molla Ashraf, Daabiss Mohamed et al. Bridging bronchus, type six, as a new rare case of a bronchial anomaly. In: *JA Clin Rep.* 2016; 2(1):44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301603/>
5. Muthialu N, Martens T, Kanakis M, et al. Repair of pulmonary artery sling with tracheal and intracardiac defects. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2020; 28: 463–9.
6. Patricio Varela, Michelle Torre, et al. Congenital tracheal malformations. in *Pediatric Surgery International.* 2023. Vol. 34, p. 701–713 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232063/>
7. Walton Scott., Rogers Derek. Tracheal Reconstruction. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island. 2022. PMID: 33232063 Bookshelf ID: NBK564393 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232063/>

TUMORI MEDIASTINALE LA COPII

Golban Rodica¹, Dediu Luminița^{1,2}, Crangaci Marin^{1,2}

¹Institutul Oncologic

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Actualitate: Tumorile mediastinale sunt o serie de leziuni chistice și tumorale ce se formează din orice țesut și organ prezent în mediastin (cavitatea între stern, coloana vertebrală și plămâni). Ele sunt rare la copii și adolescenți, iar majoritatea acestor tumori (75%) sunt de natură malignă și au o rată de afectare a genului feminin de 59%, și o vîrstă medie de 5,8 ani.

Materiale și metode: Au fost studiate datele literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search, din bazele de date: PubMed, Cochrane, Scopus, protocoalele clinice internaționale.

Rezultate:

Cele mai răspândite tumori mediastinale la copii sunt: limfoamele (Hodgkin, non-Hodgkin), leucemiile acute limfoblastice cu celule T, neuroblastomul, timomul, limfomul Hodgkin - 1% din cazurile de cancer nou diagnosticate la nivel mondial, cu o prevalență de 2-4 cazuri la 100.000 de populații, a fost raportată la 33% până la 56% din limfoamele mediastinale pediatrice. Dintre situsurile extraganglionare, mediastinul este cel mai frecvent implicat atât ca boală primară sau ca parte a implicării sistemice. Dintre limfoamele non-Hodgkin cel mai frecvent o afectare mediastinală o au limfoamele cu celule mari B primar mediastinal. Ele se prezintă ca o masă mediastinală anterosuperioară voluminoasă (>10 cm). Limfomul limfoblastic cu celule T (T-LBL)/leucemia limfoblastică acută cu celule T (T-ALL) (fig.3) apare cel mai frecvent în copilărie. T-LBL/T-ALL este un neoplasm extrem de agresiv al limfoblastelor de origine a celulelor T. Datorită creșterii rapide a celulelor tumorale, este obișnuit ca pacienții T-LBL/T-ALL să prezinte un stadiu avansat și un rezultat nefavorabil. Neuroblastomul toracic este asociat cu un prognostic mai bun decât este neuroblastomul care apare în alte locuri. Catecolaminele urinare sunt crescute în neuroblastom, cu toate acestea, diagnosticul definitiv necesită o biopsie împreună cu aspirarea măduvei osoase și biopsie. Neuroblastomul ar trebui să fie cel mai mult suspectat în rândul copiilor mai mici de 5 ani.

Discuții: Conform literaturii și adaptat țării noastre am încercat să dam câteva reguli de bază în managementul tumorilor mediastinale la copii: Stabilizarea copilului, acordarea ajutorului medical de

urgență dacă e cazul va fi o prioritate față de stabilirea diagnosticului; Se stabilește diagnosticul și se transferă către o instituție terțiară; Reevaluarea continua a copilului pentru a nu scăpa o blocare a căilor respiratorii, SARS, sau SVCS; Nu hiperhidratăm copilul cu semne de sindrom de vena cava superioara- aceasta poate duce la edem cerebral si moarte; Nu administrăm corticosteroizi fără discuția cu oncohematologul pediater , acestea pot duce la un sindrom de liză tumorală; Nu gestionați cazurile cu mase tumorale mediastinale singuri. Aceasta este o urgență hemato-oncologică, consultația oncohematologului pentru copii este obligatorie

Concluzii: Masele mediastinale la copii pot fi pseudomase, neoplasme benigne și maligne, anomalii congenitale sau infecții. Diagnosticul se bazează pe datele de simptomatologie clinică, imagistică ,markerii tumorali si examen histopatologic. Stabilirea unui diagnostic corect și precoce și tratamentul adecvat și la timp crește rata de supraviețuire a acestor copii

MEDIASTINAL TUMORS IN CHILDREN

Golban Rodica¹, Dediu Luminița^{1,2}, Crangaci Marin^{1,2}

¹Oncological Institute

²USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary:

Actuality: Mediastinal tumors are a series of cystic and tumorous lesions that form from any tissue and organ present in the mediastinum (the cavity between the sternum, the vertebral column and the lungs). They are rare and adolescent, and most children's tumors (75%) are malignant in nature and have a female gender incidence rate of 59%, and an average age of 5.8 years.

Materials and methods: We studied data from the specialized scientific literature, identified by the Google Search search, from the databases: PubMed, Cochrane, Scopus, and international clinical protocols.

Results: The most common mediastinal tumors in children are: lymphomas (Hodgkin, non-Hodgkin), T-cell acute lymphoblastic leukemias, neuroblastoma, thymomas Hodgkin's lymphoma - 1% of newly diagnosed cancer cases worldwide, with a prevalence of 2 -4 cases per 100,000 population, has been reported in 33% to 56% of pediatric mediastinal lymphomas. Among the extranodal sites, the mediastinum is the most frequently involved, either as a primary disease or as part of the systemic involvement. Among non-Hodgkin's lymphomas, mediastinal involvement is most

common, or they have primary mediastinal large B-cell lymphomas. They present as a bulky (>10 cm) anterosuperior mediastinal mass. T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL)/T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) (fig.3) occurs most frequently in childhood. T-LBL/T-ALL is an extremely aggressive neoplasm of lymphoblastic cells of origin. is associated with a better prognosis than neuroblastoma occurring elsewhere. Neuroblastomas should be most suspected in children younger than 5 years

Discussions: According to the literature and the adaptations of our country, we tried to give some basic rules in the management of mediastinal tumors in children: Stabilizing the child, providing emergency medical help if necessary will be a priority over establishing the diagnosis; The diagnosis is established and transferred to a tertiary institution; Continual reassessment of the child to avoid airway obstruction, SARS, or SVCS; We do not hyperhydrate the child with signs of superior vena cava syndrome - this can lead to cerebral edema and death; We do not administer corticosteroids without discussion with the pediatric oncohematologist, they can lead to a tumor lysis syndrome; Do not manage cases of mediastinal tumor masses alone. This is a hemato-oncological emergency, onco-haematological consultation for children is mandatory

Conclusions: Mediastinal masses in children can be pseudomasses, benign and malignant neoplasms, congenital anomalies or infections. The diagnosis is based on clinical symptomatology data, imaging, tumor markers and histopathological examination. Establishing a correct and early diagnosis and appropriate and timely treatment increases the survival rate of these children

Actualitate. Tumorile mediastinale sunt o serie de leziuni chistice și tumorale ce se formează din orice țesut și organ prezent în mediastin (cavitatea între stern, coloana vertebrală și plămâni) [3]. Tumorile cu origine mediastinală sunt rare la copii și adolescenți, iar majoritatea acestor tumori (75%) sunt de natură malignă [5]. Tumorile mediastinale au o rata de afectare a genului feminin de 59%, și o vârstă medie de 5,8 ani [3,5]. După etiologie, acestea pot fi împărțite în anomalii congenitale, neoplasme infecțioase, tumori benigne și tumori maligne și pseudomase (de exemplu, timus proeminent) [5, 12].

Conform ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) mediastinul este împărțit în compartimente prevascular (care mai devreme se cunoștea ca anterior), visceral(mediu) și paravertebral(posterior). In tabelul de mai jos avem limitele și conținutul fiecărui compartiment [2].

Tabelul 1. Modelul imagistic în secțiune transversală cu trei compartimente a mediastinului dezvoltat de ITMIG include compartimentele prevasculare (anterior), visceral (mediu) și paravertebral (posterior) (2017) [2].

Compartiment	Limite	Conținut
Prevascular	Superior- apertura toracica Inferior- diafragm Anterior- stern Lateral- pleura parietala Posterior- pericardul	Timus, Tesut adipos Ganglioni limfatici Vena brahicefalica stinga
Visceral	Superior- apertura toracica Inferior- diafragm Anterior- limita posterioara a comp. prevascular Posterior- linia verticala ce conecteaza corpurile vertebrale cu 1 cm anterior de marginile anterioare	Nevascular- trahee, carina, esofag, ganglioni limfatici Vascular- inima, aorta ascendenta, aorta descendenta, vena cava superioara, artera pulmonara intrapericardica, duct toracic
Paravertebral	superior- apertura toracica Inferior- diafragm Anterior- peretele posterior al comp.visceral Posterolateral- linie verticală pe marginea posterioară a peretelui toracic la marginea laterală a procesului transversal al coloanei vertebrale toracice	Coloana vertebrala Tesut paravertebral

În funcție de localizarea primară, avem câteva forme au localizări preferențiale în unul din compartimentele mediastinului conform tabelului 2.

Tabelul 2. Localizarea tumorilor mediastinale [11].

	Benigne	Maligne
Mediastinul anterior (prevascular)	Teratoma higrom chistic Hemangiom Chist timic	Limfom non Hodgkin Limfom Hodgkin Seminoma Desmoid Sarcom Timom
Mediastinul mediu (visceral)	Chist bronhogenic Teratoma Granuloma plasmocitar Rabdomiom cardiac	Limfom non Hodgkin Limfom Hodgkin Teratoma Rabdomiosarcom Alte sarcoame Metastazele
Mediastinul posterior (paravertebral)	Ganglioneuroma Neurofibroma Chist enterogen Lipom leiomiom	Neuroblastoma, ganglioneuroblastom Neurofibrosarcoma Sarcom Liposarcoma Leiomiomasarcom

Materiale si metode: Au fost studiate datele literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search, din bazele de date: PubMed, Cochrane, Scopus, protocoalele clinic internaționale.

Rezultate: Aproape jumătate din tumorile mediastinale pot evolua fără nici un simptom și sunt diagnosticate la o investigație de rutină de laborator sau imagistic.

Conforma simptomatologiei se deosebesc câteva tipuri de simptome:

Efectul de masă:

- Compresia cailor respiratorii- Tuse; stridor; insuficiență respiratorie, dispnee, durere, efuzie pleurală
- Compresia esofagului- disfagie
- Compresia venei cave superioare- Sindromul de vena cava superioara (edemul extremitatii superioare sau a fetei)
- Compresiunea cordului- aritmii, hipotensiune (tamponada cardiaca)
- Simptome neurologice- Horner Syndrom (ptoză+ mioză+ endoftalm) [2,3,5,13];

Simptome generale (simptome "B")

- Febră, transpirații nocturne, scădere ponderală, mărirea în dimensiuni a g/l periferici sau simptome ce duc la un sindrom paraneoplastic (ex. Miastenia gravis în timoame)[2,3,5].

Condițiile care pun viața în pericol se pot dezvolta rapid, precum sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) și Sindromul Venei Cave Superioare. Astfel de tumori pot fi chiar letale dacă comprimă excesiv căile respiratorii mari sau vasele de sânge, ducând la insuficiență ventilatorie/perfuziei și circulației cardiopulmonare decompensate. Mai mult, sedarea poate fi periculoasă la pacienții cu insuficiență respiratorie sau circulatorie iminentă, care necesită susținere vitală avansată. Prin urmare, pentru pacienții cu compromis sever al căilor respiratorii, asigurarea integrității căilor respiratorii ar trebui să fie prioritatea managementului. Sindromul venei cave superioare (SVC) este o colecție de semne și simptome clinice care rezultă din obstrucția parțială sau completă a fluxului sanguin prin SVC. Această obstrucție este cel mai frecvent rezultatul formării de trombi sau al infiltrației tumorale a peretelui vasului.

Conform Adi et colab. 2022, In caz de efuzie pericardială asociată cu efect de masă asupra cordului, pericardiocenteza nu se recomandă. Acest caz evidențiază provocările terapeutice ale gestionării unui pacient cu tamponada cardiacă exacerbată de o masă mediastinală anterioară. În timp ce ar trebui să impună că drenarea unui revărsat pericardic care provoacă colapsul VD ar îmbunătăți hemodinamica șocului, la acest pacient s-a întâmplat opusul din cauza beneficiului nerecunoscut pe care îl furniza revărsatul pericardic prin inhibarea efectului de masă compresivă al tumorii [1].

Cele mai răspândite tumori mediastinale la copii sunt: limfoamele (Hodgkin, non-Hodgkin), leucemiile acute limfoblastice cu celule T, neuroblastoamele, timoamele [3,4,5,6].

Limfomul este a treia cea mai frecventă afecțiune malignă pediatrică, cuprinzând 10%-15% din toate cancerurile pediatrice și cea mai frecventă masă mediastinală la copii. 50% din toate masele mediastinale sunt limfoame [3]. Limfoamele sunt cele mai frecvente tumori mediastinale, în ciuda incidenței mari limfoamele au o rată de prognostic mai favorabilă (pentru LNH-, 80% la 5 ani și 60% la 7 ani). Din punct de vedere al tratamentului și al prognosticului, este esențială diferențierea celor trei entități, adică LBL, HL și PMBCL [6].

Limfomul Hodgkin (HL) (figura 1.)- HL - 1% din cazurile de cancer nou diagnosticate la nivel mondial, cu o prevalență de 2-4 cazuri la 100.000 de populații, HL a fost raportată la 33% până la 56% din limfoamele mediastinale pediatrice [4]. Dintre situsurile extraganglionare, mediastinul este cel mai frecvent implicat atât ca boală primară sau ca parte a implicării sistemice [6].

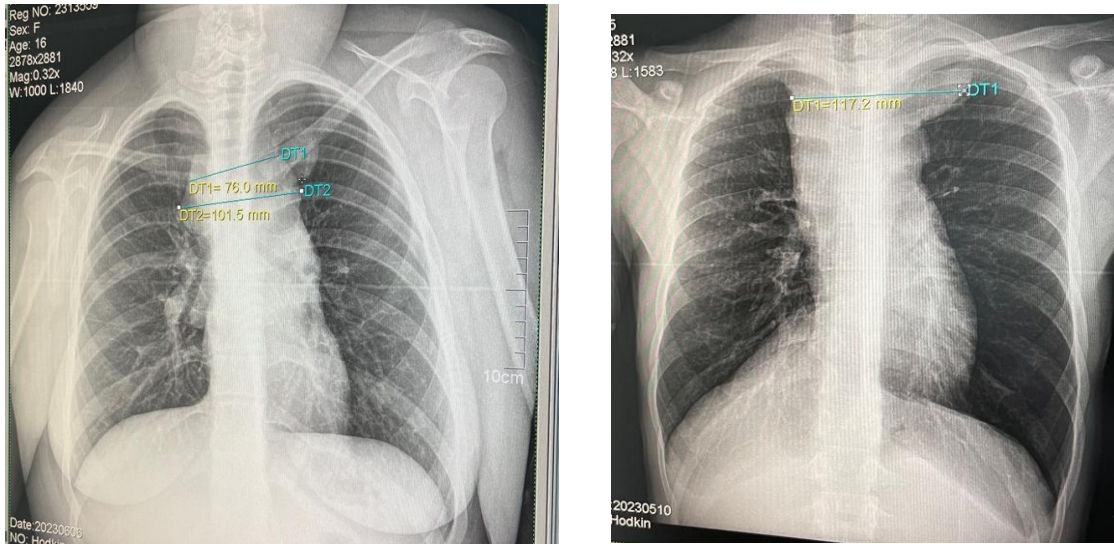


Figura 1.a. F., 16 ani Limfom Hodgkin classic, varianta scleroza nodulara cu afectare primara mediastinala, b. B., 15 ani, Limfom Hodgkin classic, varianta scleroza nodulara cu afectare primara mediastinala.

Limfomul Hodgkin clasic găsit în mediastin este de obicei subtipul sclerozei nodulare. Descoperirea celulelor Reed-Sternberg în frotiu este caracteristic doar pentru limfomul Hodgkin [6]. Rezultatele analizei imunohistochemice sunt pozitive pentru CD30 și CD15 și negative pentru CD20 și CD79a. O masă mediastinală poate fi observată la radiografia toracică în două din trei cazuri de LH. Pe imaginile CT, această masă va apărea ca o masă mare eterogenă lobulată, cel mai frecvent în mediastinul prevascular [3,4,6].

Dintre **Limfoamele non-Hodgkin** (fig.2) cel mai frecvent o afectare mediastinală o au limfoamele cu celule mari B primar mediastinal. Ele se prezintă ca o masă mediastinală anterosuperioară voluminoasă (>10 cm) [6]. Manifestarea clinică se datorează efectului de masă care determină sindromul venei cave superioare observat în 25-30% cazuri ca prezentare inițială [3,7].

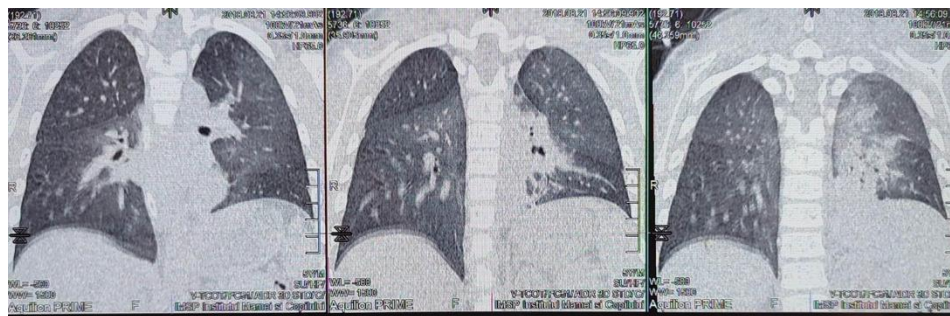


Figura 2. B., 5 ani, Limfom non-Hodgkin cu celula mare B primar mediastinal

Pacienții prezintă simptome „B”, nivel crescut de lactat dehidrogenază (LDH), implică de obicei organele adiacente - plămâni și pleura și se poate prezenta ca un revărsat pleural și pericardic, care se observă în 30% din cazuri. Imunofenotimic-pozitive puternice și difuze pentru toți markerii celulelor B CD20, CD19, CD79a și PAX5. La fel, arată o pozitivitate puternică pentru LCA [3,4].

Limfomul limfoblastic cu celule T (T-LBL)/leucemia limfoblastică acută cu celule T (T-ALL) (fig.3) apare cel mai frecvent în copilărie [3]. T-LBL/T-ALL este un neoplasm extrem de agresiv al limfoblastelor de origine a celulelor T. Datorită creșterii rapide a celulelor tumorale, este obișnuit ca pacienții T-LBL/T-ALL să prezinte un stadiu avansat și un rezultat nefavorabil [6]. Afectarea mediastinală se poate prezenta ca o masă mediastinală anterioară voluminoasă (timică) cu creștere rapidă și poate duce la complicații ale revărsăturilor pleurale și pericardice, sindromul venei cave superioare și obstrucția traheală. Se poate observa un număr mare de leucocite însoțit de niveluri ridicate de LDH. Implicarea măduvei osoase se poate manifesta ca anemie, trombocitopenie și infecții recurente [4,6].

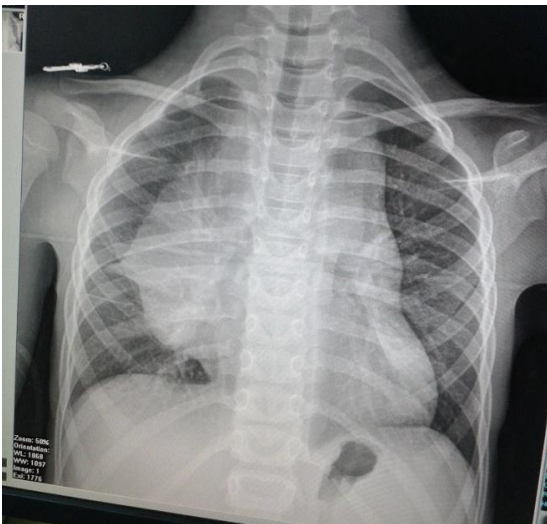


Figura 3. B,11 ani, leucemia limfoblastică acută cu celule T(T-ALL) cu afectare mediastinală

Neuroblastomul (NB) (fig.4) este cea mai frecventă tumoare malignă solidă extracraniană la sugari, 15% dintre localizările acestuia se află în mediastin. 6% din toate tumorile la copii sunt neuroblastoame

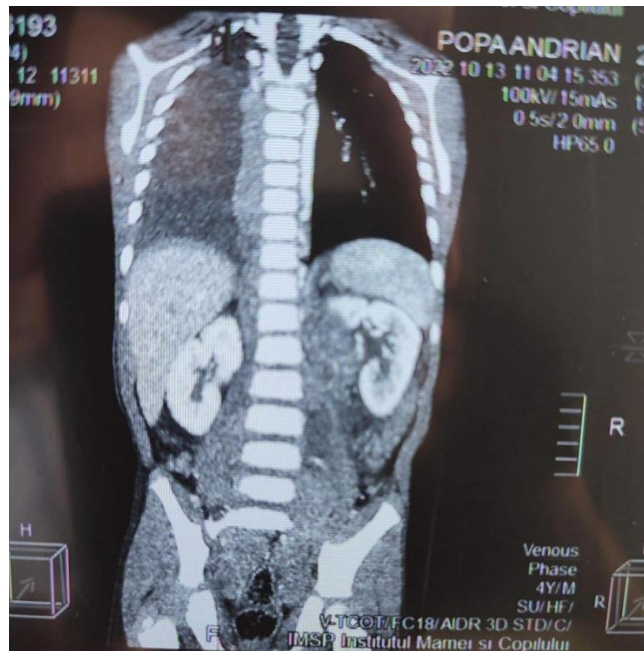


Figura 4. B, 4 ani, neuroblastoma cu afectare mediastinală.

NB toracic este asociat cu un prognostic mai bun decât este NB care apare în alte locuri. Catecolaminele urinare sunt crescute în neuroblastom, cu toate acestea, diagnosticul definitiv necesită o biopsie împreună cu aspirarea măduvei osoase și biopsie. Neuroblastomul ar trebui să fie cel mai mult suspectat în rândul copiilor mai mici de 5 ani [4]. Neuroblastomul toracic poate să nu provoace simptome și sunt de obicei diagnosticate prin studii imagistice întâmplător. Neuroblastomul toracic se poate prezenta **cu sindromul Horner**, simptome neurologice, inclusiv slăbiciune, șchiopătare, paralizie și chiar disfuncție a vezicii urinare și a intestinului. Unii pacienți prezintă febră inexplicabilă, scădere în greutate și echimoză periorbitală. În mod similar, prezența metastazelor osoase poate duce la dureri osoase și fracturi patologice. Putem folosi markeri tumorali precum acidul homovanilic (HVA) și acidul vanililmandelic (VMA) pentru diagnostic [4,7].

Timoamele sunt neoplasme epiteliale care conțin un număr variabil de limfocite. Timoamele sunt cauze rare de tumori mediastinale la grupa de vârstă pediatrică. În afară de simptomele compresive, aproximativ jumătate dintre pacienți prezintă sindrom paraneoplazic, cum ar fi hipogammaglobulinemia sau miastenia gravis [11]. Timomul este o tumoare de joasă frecvență cu modele de comportament incerte. Corespunde la 26–50% din tumorile mediastinale și la 82% din tumorile timusului; diagnosticul este, în general, incidental și apare prin radiografie toracică și o scanare CT pentru a determina localizarea și extinderea tumorii[13].

In tabelul de mai jos avem un scurt diagnostic diferențiat între tumorile mediastinale la copii.

Tabelul 3. Diagnosticul diferențiat al tumorilor mediastinale la copii.

	Leziuni	Caracteristici
Prevasucalar		
Timus	Chist timic	Chist, fără vascularizare
	Hiperplazie timică	Microscopic- adipocite
	Timolipom	Microscopic- adipocite+ noduli
	Malformații limfatice	Chist multiseptal, fără vascularizare
Vascular	Malformați venoase	Creșterea vascularizației ce comunică cu sist.venos
	Hemangiom	Sporirea vascularizării arterelor mari de nutriție și venelor drenante, omogen, granițe delimitate
Tumori din celule germinale	Teratom	Microscopic- adipocite, fluide și calcificări
	Seminom	Margini prost definite cu invazie locala
		Mase lobulare
Limfoame	HL, NHL	Noduli timici măriți
Visceral	Tuberculoza	Limfadenopatie cu consolidare pulmonară, calcificat
Limfadenopatie	Boala Castelman	Noduli cu atenuare ridicată la CT fără contrast
	Sacroïdcoză	Rar la copii, diagnsotic de excludere
Paravertebral		
Neurogenic	Neuroblastom	Agresiv, deplaseaza structurile adiacente, calcificări
	Ganglioneuroblastom	Benign, fără calcificări
	Neurofibrom	Istoric de neurofibromatoză

Discuții: Conform datelor literaturii de specialitate, tumorile mediastinale au o simptomatologie destul de diversă, în funcție de varianta clinică a tumorii și localizarea acesteia. În figura de mai jos, avem reprezentat schematic managementul tumorilor mediastinale la copii în funcție de localizare, în baza experienței pediatrice din Nagoya timp de 10 ani [10], adaptat la posibilitățile țării noastre.

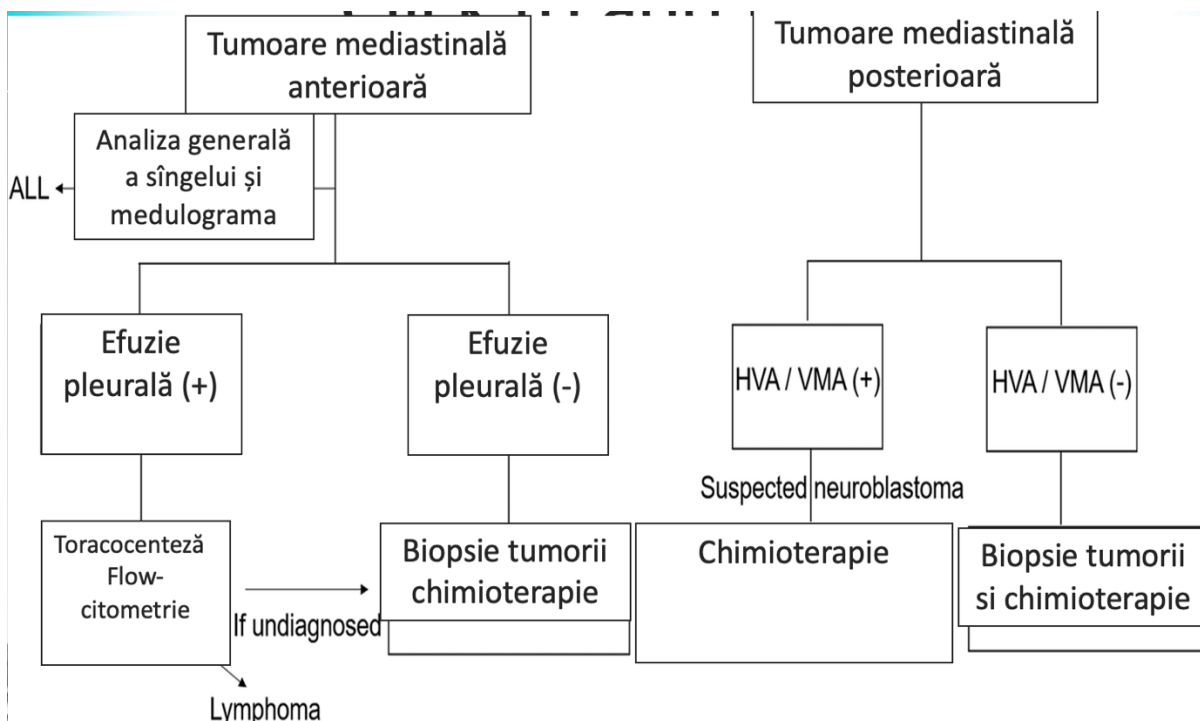


Figura 5. Managmentul tumorilor mediastinale la copii în funcție de localizare

Un diagnostic eficient și în timp scurt este cheia succesului în tratamentul tumorilor mediastinale. Pentru tumorile mediastinale anterioare, cele mai dese fiind limfoamele se efectuează biopsia tumorii cu citologie, însă are nevoie să excludem în primul rând o leucemie acută limfoblastică sau o afectare medulară prin puncție medulară. Frotiurile de sânge periferic și măduvă osoasă sunt pregătite în mod obișnuit pentru pacienții cu suspiciune de malignitate hematologică și pentru cei cu tumoră solidă care necesită evaluare pentru metastaze ale măduvei osoase, cum ar fi neuroblastomul. Pentru tumorile mediastinale posterioare care majoritatea sunt neuroblastoame ar fi bine să facem markerii tumorali ca acidul homovanilic (HVA) și acidul vanilmandelic (VMA).

Conform Green și colab. 2019, adaptat la posibilitățile spitalelor din Republica Moldova am elaborat un algoritim de management în cazul unui copil cu semne și simptome sugestive pentru o tumoră mediastinală [4].

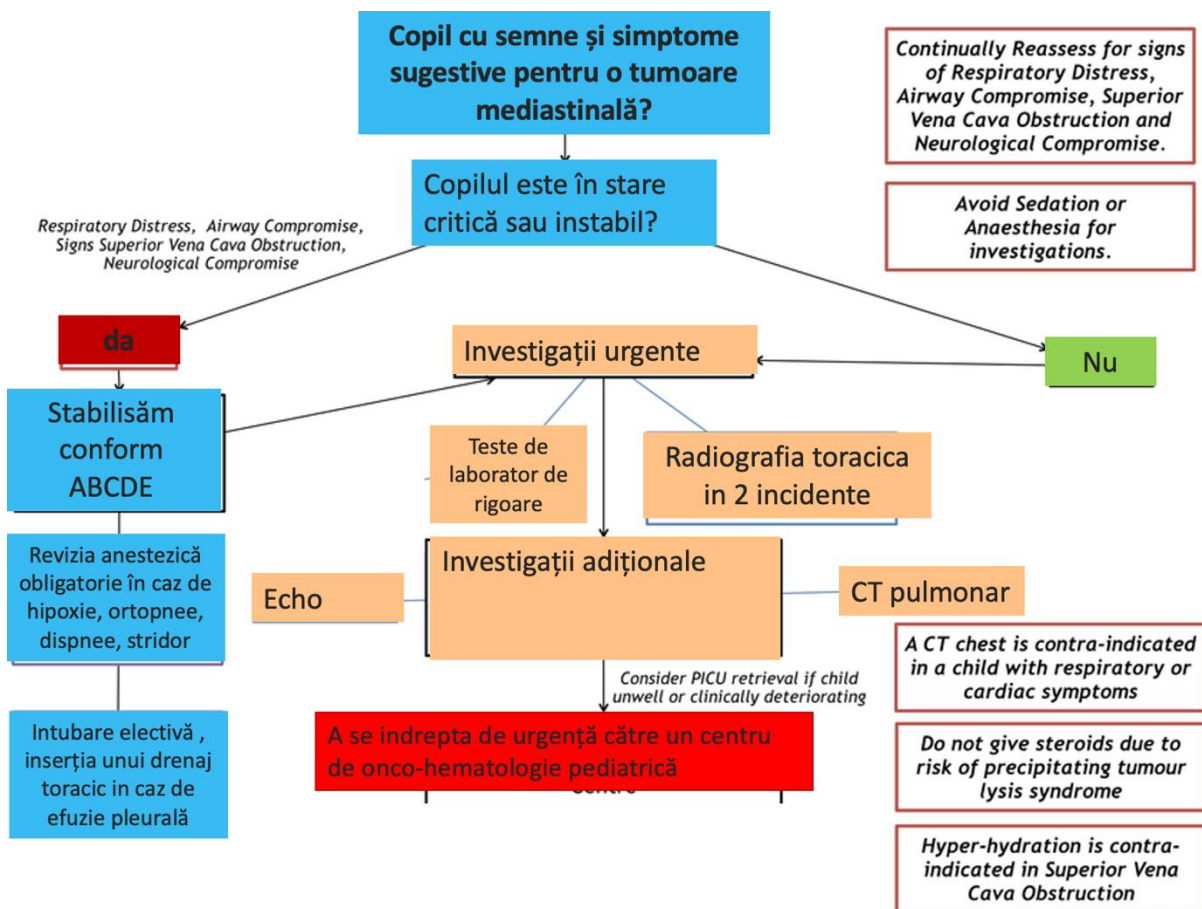


Figura 6. Algoritm de management al copiilor cu suspjecție de tumoră mediastinală.

Conform Green et colab.2019 și adaptat țării noastre am încercat să dam câteva reguli de bază în managementul tumorilor mediastinale la copii [4].

- Stabilizarea copilului, acordarea ajutorului medical de urgență dacă e cazul va fi o prioritate față de stabilirea diagnosticului
- Se stabilește diagnosticul și se transferă către o instituție terțiară
- Reevaluarea continuă a copilului pentru a nu scăpa o blocare a căilor respiratorii, SARS, sau SVCS.
- Nu hiperhidratăm copilul cu semne de sindrom de vena cava superioară- aceasta poate duce la edem cerebral și moarte
- Nu administrăm corticosteroizi fără discuția cu oncohematologul pediater, acestea pot duce la un sindrom de liză tumorală
- Nu gestionați cazurile cu mase tumorale mediastinale singuri. Aceasta este o urgență hematologică, consultația onco-hematologului pentru copii este obligatorie

Concluzii: Masele mediastinale la copii pot fi pseudomase, neoplasme benigne și maligne, anomalii congenitale sau infecții. Diagnosticul se bazează pe datele de simptomatologie clinica, imagistica ,markerii tumorali si examen histopatologic. Stabilirea unui diagnostic corect și precoce și tratamentul adecvat și la timp crește rata de supraviețuire a acestor copii

Bibliografie:

1. Adi O, Fong CP, Ahmad AH, Panebianco N. Worsening cardiac tamponade after pericardiocentesis in a patient with anterior mediastinum mass: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Aug 5;6(8):ytac329. doi: 10.1093/ehjcr/ytac329. PMID: 36004046; PMCID: PMC9395134.
2. Brett W. Carter, ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masse,27 ian,2017s
3. Chen CH, Wu KH, Chao YH, Weng DF, Chang JS, Lin CH. Clinical manifestation of pediatric mediastinal tumors, a single center experience. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(32):e16732. doi: 10.1097/MD.00000000000016732. PMID: 31393382; PMCID: PMC6709117.
4. Green, K., Behjati, S., & Cheng, D. (2019). Fifteen Minute Consultation: Obvious and Not-So-Obvious Mediastinal Masses. *Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition, 104*, edpract-2018. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315269>
5. Jain D. Pediatric mediastinal tumors: clinicopathologic spectrum. *Mediastinum.* 2020;4:1. Published 2020 Mar 25. doi:10.21037/med.2020.01.02
6. Mallick S, Jain S, Ramteke P. Pediatric mediastinal lymphoma. *Mediastinum.* 2020 Sep 30;4:22. doi: 10.21037/med-20-37. PMID: 35118290; PMCID: PMC8794281.
7. Marino M, Ascani S. An overview on the differential diagnostics of tumors of the anterior-superior mediastinum: the pathologist's perspective. *Mediastinum.* 2019 Feb 22;3:6. doi: 10.21037/med.2018.12.01. PMID: 35118235; PMCID: PMC8794348.
8. Nolasco-de la Rosa, A. L., Mosiñoz-Montes, R., Nuñez-Trenado, L. A., Román-Guzmán, E., Chávez-Villicaña, C. E., & Naranjo-Hernández, G. (2016). Thymoma in childhood. A case report and review of literature. *Cirugía y Cirujanos (English Edition), 84(4)*, 324–328. <https://doi.org/10.1016/j.circen.2016.06.010>
9. Pearson JK, Tan GM. Pediatric anterior mediastinal mass: a review article. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; **19(3)**: 248- 254.
10. Tanaka, T., Amano, H., Tanaka, Y. *et al.* Safe diagnostic management of malignant mediastinal tumors in the presence of respiratory distress: a 10-year experience. *BMC Pediatr* **20**, 292 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02183-w>
11. Verma S, Kalra K, Rastogi S, Sidhu HS. Clinical approach to childhood mediastinal tumors and management. *Mediastinum.* 2020 Sep 30;4:21. doi: 10.21037/med-19-82. PMID: 35118289; PMCID: PMC8794350.

CÂND AMIGDALITA PULTACEE ESTE SUGESTIVĂ DE IMUNODEFICIENȚĂ?

Mihaela Bătăneanț

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara, România

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, România

Cuvinte cheie: febră recurentă, amigdalita pultacee

Amigdalita pultacee însoțită de febră este întâlnită frecvent în practica de zi cu zi, cu precădere la vârsta copilului mare. Etiologia sa este de obicei infecțioasă, bacteriană sau virală și rareori este determinată de patologia malignă sau cea imunologică. O entitate particulară o reprezintă însă amigdalita pultacee însoțită de febră recurentă, uneori cu o periodicitate fixă. Este cazul bolilor autoinflamatorii (BA) care reprezintă un grup de peste 40 de boli genetice rare, puțin cunoscute și recunoscute în practica clinică, de cele mai multe ori confundate cu diverse infecții sau boli reumatismale. Fiind boli genetice, debutul cel mai adesea are loc în copilărie, dar nu rare sunt cazurile cu debut la vârsta de adult. Diagnosticarea lor precoce este esențială deoarece o mare parte dintre ele se complică cu depunere sistemică de amiloid, aceasta determinând cel mai frecvent amiloidoza renală și insuficiență renală cronică și/sau pierderea auzului la vârsta adultă. Cu atât mai important este diagnosticul lor precoce deoarece aceste boli dispun de terapie care nu vindecă dar previn apariția complicațiilor cronice, uneori fatale.

La vârsta copilăriei cel mai frecvent întâlnit este sindromul PFAPA sau Marshall, confundat de obicei cu herpangină sau amigdalită pultacee și invariabil tratat cu antibiotic. Diagnosticul este clinic având ca și criterii febra recurentă, faringita, aftele bucale, adenopatia laterocervicală nesupurativă dezvoltarea normală și excluderea neutropeniei ciclice. Boala este confirmată prin proba terapeutică cu o singură doză de Prednison 1-2 mg/kg care stopează procesul inflamator și astfel cupează febra. Este posibilă repetarea administrării dozei inițiale o singură dată în caz de reapariție a febrei a doua zi. Diagnosticul diferențial include febra mediteraneană familială, sindromul de hiperIgD, sindromul CINCA, etc, care pe lângă febra periodică se însoțesc de artralгии și artrită, dureri abdominale de intensitate variabilă, diaree, vărsături, rash cutanat, splenomegalie. Apariția recurentă, cu periodicitate fixă a episodelor de amigdalită pultacee însoțită de febră cu precădere la copilul mic, în absența dovezilor infecției streptococice (exudat faringian și ASLO) și care răspunde prompt la corticoterapie este sugestivă pentru sindromul PFAPA.

SINDROM FEBRIL RECURENT CU HIPOGAMAGLOBULINEMIE ȘI FENOTIP DOWNIAN - PREZENTARE A 2 CAZURI

Mihaela Bătăneanț^{1,2}

¹ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu”, Timișoara

² Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara

Introducere. Febra recurentă de cauză infecțioasă este foarte sugestivă pentru o imunodeficiență primară însă imunodeficiența asociată cu autoinflamație este rar întâlnită.

Scopul lucrării este de a prezenta două cazuri de sindrom SIFD (Sideroblastic anemia with B cell immunodeficiency, periodic Fever and Developmental delay) cu fenotip Downian, febră recurentă.

Prezentarea cazurilor. Pacientul 1 (P1) este de sex feminin, pacientul 2 (P2) de sex masculin. Ambii pacienți provin din părinți neconsanguini și cu istoric de familie nesemnificativ pentru imunodeficiență. La P1 debutul bolii a fost la vârsta de 3 luni iar la P2 la 3 săptămâni, cu febră la fiecare 2-3 săptămâni, cu durată de 5-10 zile însoțite de diaree și vărsături. La ambii pacienți se constată fenotip Downian cu retard psihomotor și microcefalie la P1. Testele de laborator au arătat anemie hipocromă microcitară cu feritină normală și confirmată ca anemie sideroblastică prin aspirat medular la P1, valori variabile ale leucocitelor (2200 – 8000/ μ L), neutrofilelor (630-4500/ μ L) și limfocitelor (1180-3500/ μ L), coproculturi și coproantigene negative, hipogamaglobulinemie, proteina C reactivă >100 mg/L la fiecare episod febril și amiloid seric crescut. Au fost excluse sindromul Down (cariotip, microarray), boala celiacă, hipotiroidismul, mucoviscidoza, sindromul Schwachmann-Diamond, boala inflamatorie intestinală. Explorările imunologice au arătat valori scăzute ale IgA, IgG și IgM, răspuns slab la vaccinare la P1, limfopenie B și scăderea limfocitelor B switched memory. Ținând cont de debutul precoce, hipogamaglobulinemie și de febra periodică s-a explorat genetic prin WES (whole exom sequencing) P1 relevând mutație missense dublă heterozigotă c.608+1G > T/c.1246A > G în gena TRNT1.

La Pacientul 2 diagnosticul a fost mai rapid, fiind sugerat de fenotipul Downian asociat cu febră periodică și dovedit prin secvențiere în panel de gene (mutație dublă heterozigotă c.428_431del /c.1246A>G, gena TRNT1). La pacienți s-a administrat corticoterapie, substituție cu imunoglobulină.

Concluzii. SIFD este o imunodeficiență rară, 33 pacienți fiind raportați în literatură. Trebuie suspectată în orice caz de febră recurentă asociată cu hipogamaglobulinemie și fenotip Downian. Diagnosticul precoce va permite instituirea precoce a tratamentului și chiar realizarea în timp optim a transplantului medular.

Cuvinte cheie: fenotip Downian, febră recurentă, hipogamaglobulinemie, copil

COMPLICAȚII RESPIRATORII ÎN INFECȚIA SARS-COV-2 LA COPII

Svetlana Șciuca, Corina Conica, Selevestru Rodica, Nina Branîște

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie

IMSP Institutul Mamei și Copilului

RESPIRATORY COMPLICATIONS OF SARS-CoV-2

INFECTION IN CHILDREN

Svetlana Sciuca, Corina Conica, Selevestru Rodica, Nina Branîște

State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Clinic of Pulmonology,

Department of Pediatrics,

IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Introduction: The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic infection to severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome and multiorgan dysfunction.

Aim: Evaluation of respiratory complications in children with SARS-CoV-2 infection

Material and methods: The study includes 64 hospitalized children admitted to the Department of Infectious Diseases COVID-19 of the Institute of Mother and Child, divided into 5 age groups. The children were analyzed according to clinical and paraclinical data.

Results: The study found a higher frequency of the disease in infants - 21 children (32.8%). Every third child showed catarrhal respiratory signs (30%), cough and cyanosis in 66.1%.

Conclusions: Analyzing the age structure of hospitalized children with COVID-19 infection, a higher frequency of the disease was found in infants. Respiratory catarrhal signs and fever were constant in the clinical picture, and cough, dyspnea, cyanosis, remain the main manifestations of the COVID-19 infection in children. The disease mainly evolves in a moderate form in hospitalized children with SARS-CoV-2 infection, although children are likely to develop respiratory complications, toxic-infectious complications, as well as severe forms of COVID-19 infection in 2.9% of cases.

Keywords: COVID-19, children, complications, pulmonary

Introducere. Sfârșitul anului 2019 a fost marcat de izbucnirea unui focar de o nouă pneumonie cu coronavirus în Wuhan, China, care a adus o serie de calamități atât societății chineze, cât și comunităților globale. Pe 11 martie, Organizația Mondială a Sănătății a declarat infecția cu virusul SARS-CoV-2 – pandemie [6]. Infecția cu COVID-19 a devastat viața socială și economică la nivel mondial, reorientând scopurile și prioritățile populației asupra problemelor generate de această infecție.

Statisticile internaționale și datele din literatura de specialitate relatează, că numărul cazurilor de infecție COVID-19 în cadrul populației pediatrice se estimează la 18,3% [5]. Se relatează, că copiii care suportă infecția COVID-19 prezintă o evoluție clinică ușoară în comparație cu adulții, aceștia pot avea un rol semnificativ în răspândirea comunitară a infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 [9]. Este cunoscut, că acidul ribonucleic viral (ARN) SARS-CoV-2 este supus erorilor de replicare și mutațiilor, reducându-i virulența pe parcursul perioadelor epidemice. Aceste considerente presupun, că copiii ar putea fi infectați mai frecvent de un virus din a doua sau a treia generație, ducând la cazuri cu evoluție mai ușoară. Dovezi recente sugerează că receptorul celular al enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) și proteaza transmembranară-serina 2 (TMPRSS2), necesare pentru ca SARS-CoV-2 să intre în celule și să fie distribuite în diferite țesuturi organice, pot fi diferite la copii și adulți. La copii, receptorii ACE2 pot prezenta o structură, o concentrație sau o capacitate diferită de conectare cu virusul SARS-CoV-2 [5].

Tabloul clinic la copiii cu infecția COVID-19 este variat – unii pot prezenta forme asimptomatice cu manifestări ușoare ale tractului respirator, alții fac forme grave cu pneumonii severe cu sindrom de detresă respiratorie acută și disfuncție multiorganică [3]. Spectrul manifestărilor diferă în dependență de vârstă și gravitatea bolii. Conform studiilor, cele mai frecvente simptome au fost febra, tuse sau dispnee, raportate la $\geq 60\%$ dintre copii și adolescenți [7,10]. În tabloul clinic la copii cu vârsta ≥ 10 au predominat așa semne ca mialgia, durerea în gât și cefaleea (30-40%). De asemenea anosmia și ageusia au fost semne caracteristice copiilor mai mari [3]. Lipsa specificității simptomelor și ponderea înaltă a infecțiilor asimptomatice fac ca *screening*-ul bazat pe simptome pentru identificarea virusului SARS-CoV-2 la copii să fie mai dificil ca la populația adultă.

Scop: Evaluarea complicațiilor respiratorii la copii cu infecția SARS-CoV-2

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 64 de copii internați în secția Boli Infecțioase COVID-19 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Boli Infecțioase COVID-19 V.Bozadji), în perioada cuprinsă între lunile februarie-iunie 2021, cu vârsta medie $2,04 \pm 0,38$ ani (variații de la o zi până la 17 ani). Eșantionul de studiu a fost grupat conform vârstei: lotul I - copiii

nou-născuți, lotul II - copiii sugari (1-12 luni), lotul III- antepreșcolari (1-3 ani), lotul IV - preșcolari (3-7 ani) și lotul V - copiii școlari (>7 ani). Criteriu de includere în studiu a fost stabilit în baza pozitivării testelor de biologie moleculară și/sau teste rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2. Metodologia studiului a preconizat aprecierea manifestărilor clinice precum: debutul maladiei, simptome generale (sindromul febril, oboseală, cefalee), semnele catarale respiratorii (congestie nazală, rinoree, tuse) cât și complicațiile dezvoltate pe parcursul bolii. De asemenea au fost analizate datele hemoleucografice și imagistice în cadrul episodului de infecție COVID-19. Criteriile generale pentru evaluarea radioimagică pulmonară au fost: desen pulmonar, prezența infiltrațiilor, opacităților pneumonice sau inflamației interstițiale etc. Baza de date a studiului a fost analizată statistic prin programul Microsoft Excel 2016 și Epi Info. Rezultatele sunt exprimate prin valori medii \pm deviație standard pentru variabilele parametrice, iar pentru cele categoriale în procente

Rezultate și discuții. Repartizarea copiilor în studiu a arătat o pondere înaltă a sugariilor – 21 copii (32,8%: 95%CI 21,6-45,7) și cazuri episodice la școlari – 5 copii (7,8%: 95%CI 2,6-17,3). Cu o frecvență uniformă au fost distribuiți nou-născuții – 12 copii (18,8%: 95%CI 10,1-30,5), copiii cu vârsta 1-3 ani – 13 (20,3%: 95%CI 11,3-32,2), preșcolarii – 13 copii (20,3%: 95%CI 11,3-32,2) (fig.1).

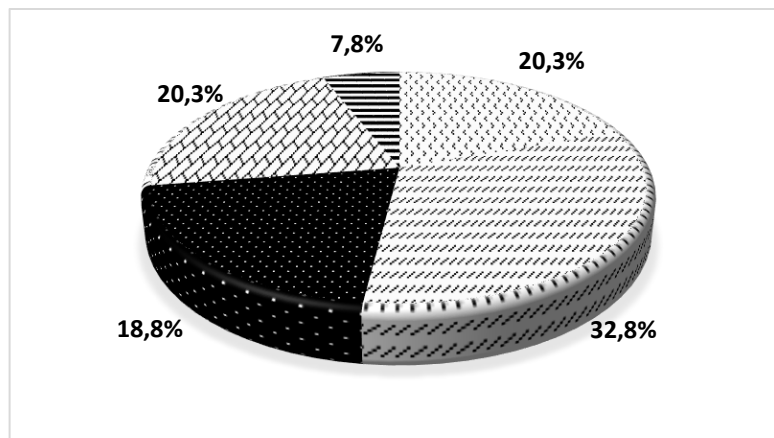


Figura 1. Frecvența cazurilor infecției COVID-19 la copii conform vârstei

Copiii sub vârsta de 1 an pot prezenta un risc mai mare de boală severă cu COVID-19 decât copiii mai mari. Acest fapt se datorează sistemului imun imatur și particularităților anatomofiziologice a căilor respiratorii, care le fac mai susceptibile de a dezvolta probleme de respirație cu infecții cu virus respirator.

Conform datelor din literatura, populația pediatrică prezintă forme moderate a infecției SARS COV-2 [3]. În urma confirmării cazurilor prin teste de biologie moleculară și/sau teste rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2, s-a constatat că 12,9% au avut forme asimptomatice, 43,1% -

simptome ușoare, 40,9% au avut simptome moderate și 2,9% au avut simptome severe. Analizând datele din literatură, s-a remarcat un studiu elaborat de Centrului Chinez pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, unde, în urma confirmării a 44.500 de cazuri de infecție, 81% au fost de gravitate medie, 14% formă severă și 5% forme extrem de grave [8]. Copiii incluși în studiul nostru prezintă o evoluție acută a bolii, manifestând semne de gravitate moderată în $58\pm 0,7\%$ cazuri. Un debut progresiv spre sever s-a remarcat la copiii nou-născuți și sugari, tabloul clinic fiind dominat la ei cu febră marcată și sindrom toxiinfecțios pronunțat (fig.2).

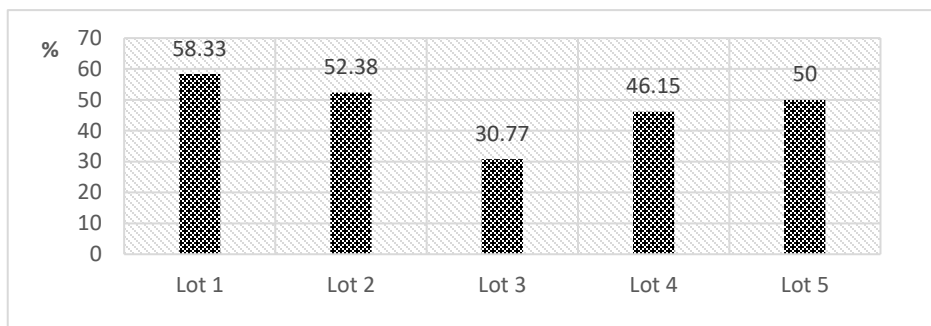


Figura 2. Formele severe ale infecției COVID-19 în relație cu vârsta copiilor

Sindromul febril a fost identificat la fiecare al doilea copil din lotul de studiu – 48,4%: 95% CI 35,75-61,27, $\chi^2=3,18$, $p>0,5$, iar subfebrilitatea – în 51,6%: 95%CI 38,73-64,25 cazuri de copii cu infecția COVID-19.

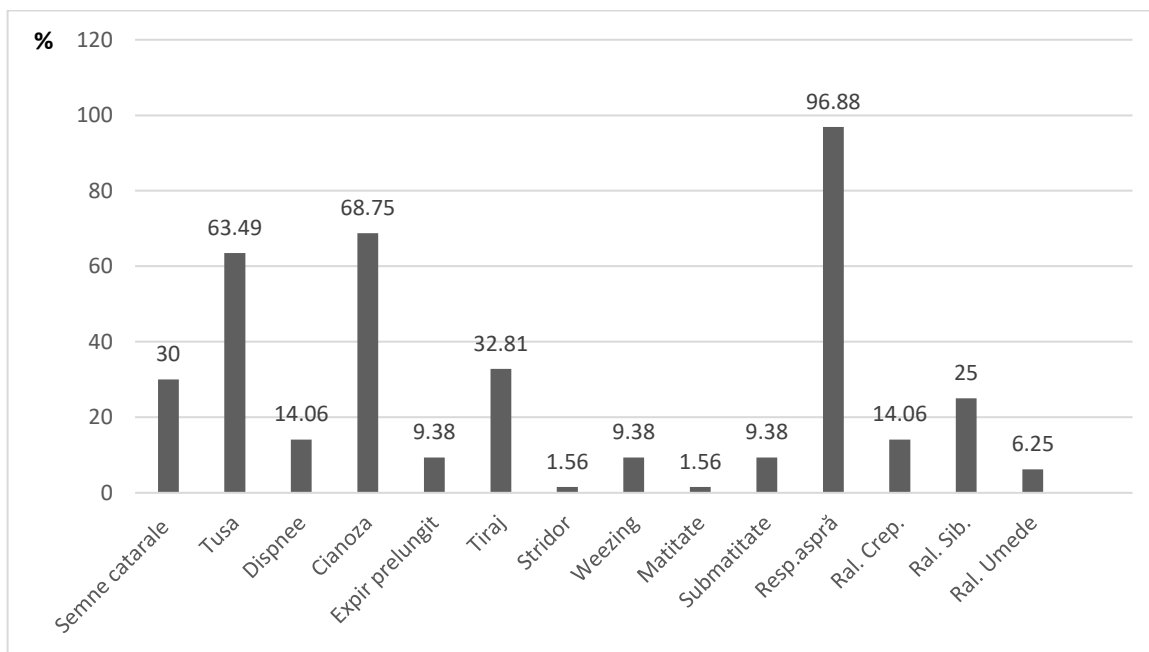


Figura 3. Frecvența manifestărilor clinice la copiii cu infecție COVID-19

Manifestările respiratorii au fost dominante în tabloul clinic al pacienților incluși în studiu (Fig.3). Semnele catarale respiratorii erau prezente în 50%:95%CI 37,23- 62,77 cazuri, $\chi^2=3,49$, $p>0,4$. Tusea - unul din dintre cele mai relevante simptome, întâlnit în 63,5%, mai des la copiii sugari, antepreșcolari și școlari. Semnele de luptă respiratorie au fost predictibile pentru gravitatea insuficienței respiratorii. Dispneea a fost percepută în 14,1%: 95%CI 6,38- 26,22 cazuri, iar tirajul cutiei toracice la fiecare al treilea copil 32,8%: 95%CI 20,29- 45,96.

Formele severe ale infecției COVID-19 la copii s-au înregistrat mai rar. La cei cu evoluție severă a infecției SARS-Cov-2 au fost înregistrate complicații ca: sindromul inflamator multisistemic MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), boală like-Kawasaki, șoc septic, acidoză metabolică și disfuncții de coagulare ireversibile, diabet zaharat. S-a demonstrat prezența complicațiilor respiratorii la 52 copii (81,3%: 95%CI 69,54-89,92), iar complicațiile toxiinfecțioase – la 15 copii (23,4%: 95%CI 13,75-35,69). În pofida faptului, că predomină formele moderate de boală, copii sunt susceptibili de a dezvolta diverse complicații ale maladii și forme severe de infecție SARS-CoV-2.

Standartul în evaluarea stadiului bolii, volumului pulmonar afectat cât și complicațiilor prezente este imagistica medicală. Radiografia toracică are o sensibilitate de 59% pentru diagnosticul stadiilor incipiente a afectării pulmonare din infecția COVID-19, iar tomografia computerizată toracică permite vizualizarea mai detaliată a leziunilor pulmonare, în special de etiologie virală, sensibilitatea acesteia conform unor relatări din literatură, atingând valori de 86% pentru infecția SARS-CoV-2 cu afectare bronhopulmonară [2, 4, 11].

În cadrul analizei și studierii imaginilor radiologice ale cutiei toracice, s-a observat că la toți copiii este prezentă infiltrație perivasculară și peribronșică asociată cu un desen pulmonar accentuat, ceea ce sugerează unei etiologii cu virusuri respiratorii. În 60% de cazuri ale copiilor din studiu imagistic a fost identificată inflamația interstițială de tip sticlă mată, iar infiltrațiile pneumonice – în 40%, mai des la copiii sugari (43%: 95%CI, 21,9-66) și la copiii preșcolari (57%: 95%CI, 21,5-69,4) $\chi^2=0,43$, $p>0,05$.

Concluzii

Analizând structura de vârstă a copiilor cu infecția COVID-19 spitalizați, s-a constatat o frecvență mai mare a bolii la copiii sugari.

Semnele catarale respiratorii și febra au fost constante în tabloul clinic, iar tusea, dispneea, cianoza, rămân a fi principalele manifestări ale infecției COVID-19 la copii – fiecare al treilea copil

avea semne respiratorii catarale, tuse prezentau 2/3 copii, iar tirajul toracic în 32,1% cazuri de infecție COVID-19.

Boala evoluează preponderent sub forma moderată la copiii internați cu infecție SARS-CoV-2, deși copiii sunt susceptibili de a dezvolta complicații respiratorii, complicații toxiinfecțioase, precum și forme severe de infecție COVID-19 în 2,9% cazuri.

Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics Children and COVID-19: State-Level Data Report, Nov 2022
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* Febr 2020; 382(18), 1708–1720
3. Jaime G Deville, Eunkyung Song, Christopher P Ouellette, COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. *UpToDate*, Sep 2022
4. Khoshnevisasl P, Sadeghzadeh M, Sadeghzadeh S. A Review of COVID-19 in Children. *J Compr Ped.* 2020 ; 11(3):e103780.
5. Martins M. M., Prata-Barbosa A., et al.. Clinical and laboratory characteristics of SARS-COV-2 infection in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2021. 39: e2020231
6. Nino G, Zember J, Sanchez J. et al. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(1): 252–263
7. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239
9. Yuanyuan Dong, Xi Mo, Yabin Hu, Xin Qi, Epidemiology of COVID-19 Among Children in China, *Pediatrics* (2020) 145 (6): e20200702
10. Sciuca S., Selevestru R., Balutel T., Conica C., Rotaru-Cojocari D. Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection in children. În: *One Health & Risk Management*, 2022, vol. 3, nr. 3, pp. 33-38. DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.05
11. Rotaru-Cojocari D, Selevestru R., Cotoman A., Conica C., Tomacinschi C., Sciuca S., Chest CT manifestation in children who had Covid-19. In: *European Resiratory Jurnal. Annual Congress European Respiratory Society*, 2021, Vol. 58, Issue Suppl. 65, P. 259. ISSN 0903-1936. PP2154.

IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19 ASUPRA AFECTĂRII PULMONARE LA COPILUL CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Balanetchi Ludmila^{1,2}, Sciuca Svetlana^{2,3}

¹ Clinica Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,
Cluj Napoca, România

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

³ Clinica Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova

IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON LUNG ILLNESS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Pulmonary infections will remain the major prognostic problem in cystic fibrosis. COVID-19 is a highly dangerous pathogen for CF. Studies in Europe reported a 0,3% incidence of COVID-19 in CF. The pathogenesis of SARS-CoV-2 is directly intertwined and overlaps with that of CF. CF patients infected with COVID-19 would be at high risk of disease, with a more pronounced proinflammatory response and lung damage. There are no specific protocols for the management of CF patients with COVID-19. Vaccination against COVID-19 is encouraged. Scientific results show a relatively good recovery from COVID-19 in CF patients, the disease has similar manifestations to the general population.

Întroducere. Fibroza chistică (FC) este o afecțiune multisistemică, cu transmitere autosomal recisivă și evoluție cronică. În prezent, incidența globală a FC variază de la 1:1353 (Irlanda) la 1:6000 (Europa Centrală) [18] și este mai răspândită în populațiile caucaziene. A fost raportată o tendință de îmbunătățire a rezultatelor legate de FC datorită unei mai bune înțelegeri a fiziopatologiei, a opțiunilor terapeutice specifice mutațiilor, a modalităților de intervenție nutrițională, a lansării screening-ului nou-născutului și a centrelor de îngrijire cu abordări și sisteme de sprijin multidisciplinare [18]. Cronicitatea afecțiunii, necesitatea echipamentului de susținere și nevoia de medicamente profilactice pe termen lung au un impact socio-economic semnificativ asupra indivizilor, familiilor acestora și sistemului de sănătate. Problemele asociate de sănătate mintală, cum ar fi depresia și anxietatea, au un impact negativ asupra ratelor de supraviețuire și a calității vieții acestor indivizi și familiilor lor [2].

Fiziopatologia FC se bazează pe dereglarea genei CFTR, care, împreună cu canalul epitelial de sodiu, menține clearance-ul mucociliar și hidratarea tractului respirator. Există șase tipuri de mutații

posibile care modifică funcția normală a genei CFTR. Cea mai frecventă este mutația $\Delta F508$ întâlnită la ~80% pacienți, iar în starea homozigotă este responsabilă de formele cele mai severe de boală. Cu toate acestea, infecțiile respiratorii repetate pot duce la spitalizare recurentă, reducerea funcției pulmonare și, eventual, moartea acestor persoane.

Infecțiile pulmonare vor rămâne problema majoră de prognostic în FC, chiar și cu noile modalități de tratament care vizează disfuncția CFTR. Rolul agenților patogeni în acest proces a făcut obiectul multor cercetări ample. Multiple studii relatează despre colonizarea pulmonară cu agenți patogeni bacterieni, cei mai des întâlniți fiind *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Cei mai comuni agenți patogeni izolați de origine virală sunt *virusurile gripale A și B*, *virusul respirator sincițial*, *parainfluenza virus tip 1 – 4*, *rhinovirus*. Frecvent din probele respiratorii cu FC sunt izolate ciupercile filamentoase termotolerante precum *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum* și *Aspergillus terreus*.

La 31 decembrie 2019, China a informat OMS-ul despre un focar de „pneumonie de origine necunoscută” în provincia Wuhan, afecțiune denumită, ulterior, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), cauzată de sindromul respirator acut sever Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [21]. În cel mai scurt timp, afecțiunea s-a răspândit în majoritatea țărilor lumii și care este un agent patogen extrem de periculos pentru persoanele cu FC.

COVID-19 a afectat peste 618 mln de oameni din întreaga lume și a provocat moartea a ~6,5 mln de persoane. În Europa sunt depistați peste 225 mln de cazuri de infecție cu SARS-COV-2 și ~1,9 mln decesuri. În RM s-au declarat, până astăzi, peste 583 mii cazuri, dintre care 11 808 decesuri. Astfel, situându-se pe locul 86 în lume și 32 în Europa, după numărul de cazuri, și 60 în lume și 24 în Europa, după numărul de decese [10].

Virusul SARS-CoV-2 folosește enzima-convertoare de angiotensină-2 (ACE-2) ca și cale principală pentru atașare și intrare în celulă. În general, în urma unei infecții, apare o reducere critică a expresiei de ACE-2 pe suprafețele celulare; însă rata acestei reglementări apare mai puțin la pacienții cu FC comparativ cu pacienții non-CF. Scăderea ACE-2 este asociată cu creșterea răspunsului inflamator împotriva virusului, astfel, aceasta poate fi unul dintre factorii determinanți de severitate a COVID-19 la pacienții cu FC. Mai mult decât atât, polimorfisme genetice asociate cu o creștere a expresiei ACE-2 au fost legate de afectare pulmonară mai severă la pacienții cu FC. Prin urmare, subiecții cu patologie pulmonară severă prezintă un risc mai mare de a prezenta o exacerbare, și, în consecință, sunt mai susceptibili să dezvolte o formă severă a COVID-19.

Incidența infecției cu COVID-19 la pacienții cu FC. Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 a avut un impact profund în întreaga lume [11, 23]. Rapoartele actuale sugerează că infecția COVID-

19 este, în general, mai puțin severă la copii, față de adulți [11, 20], iar prezența comorbidităților, inclusiv probleme respiratorii subiacente, a fost identificată ca și factor de risc cheie pentru formele severe de boală [7, 8, 11]. Având în vedere severitatea COVID-19 și transmisibilitatea ridicată a virusului, în multe țări au fost emise sfaturi, încă de la începutul pandemiei globale, pentru ca persoanele c FC și familiile acestora să se izoleze strict, pentru a reduce șansele de a contracta virusul [5]. Conform ultimelor date din literatură, au fost declarate 1650 de cazuri confirmate de COVID-19 la pacienți cu FC (vârstă între 0–68 de ani), cei mai mulți fiind înregistrați în Marea Britanie. Studiile timpurii din Europa au raportat o incidență de 0,3% a COVID-19 la persoanele afectate de FC, comparativ cu 0,49% în populația generală [14, 15]. Cu toate acestea, datele emergente raportează o incidență variind de la 0,24% la 2,7%, demonstrând variabilitatea și necesitatea de a lua în considerare ratele de mortalitate și spitalizare în rândul persoanelor cu FC care contractă COVID-19 [3, 6]. Au fost declarați 105 pacienți de vârstă pediatrică cu FC, care au contactat virusul SARS-CoV2, dezvoltând o formă ușoară/medie de boală, iar aceștia nu prezentau afectare pulmonară severă, datorată mucoviscidozei.

Aceste date despre incidența și manifestările infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu FC reprezintă o revizuire efectuată în primul an al pandemiei cu COVID-19 și a inclus doar literatura timpurie (2020-2021). Astfel, este justificată o analiză solidă cuprinzătoare și sistematică a dovezilor actuale privind incidența, prevalența, caracteristicile clinice și rezultatele COVID-19, cum ar fi spitalizarea și mortalitatea în FC. Acest lucru va oferi dovezi actuale pentru a ghida clinicienii în prezicerea sarcinii probabile și a rezultatelor în acest grup cu risc ridicat pentru a alege cu atenție modalitățile terapeutice și de intervenție. Deja s-a implementat un astfel de studiu, care ar include toate cercetările efectuate pe pacienții cu FC cu infecție COVID-19 confirmată, începând cu 30 ianuarie 2020, când OMS a declarat stare de urgență în sănătatea publică, de interes internațional.

Impactul COVID-19 asupra organismului cu FC. Mutațiile CFTR perturbă metabolismul în celule și accentuează răspunsul inflamator printr-un răspuns cronic facilitat de NFkB și reglarea în sus a complexului inflamazom, și anume NLRP3. În plămâni, rezultă leziuni tisulare, iar infecția cu SARS-CoV-2 provoacă exacerbări pulmonare. Proteina SARS-COV-2 (S) se leagă de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2) din celula gazdă. ACE-2, care transformă angiotensina-II (ANG-II) în angiotensină în plămâni, este uzată de încărcătura virală în continuă creștere, ducând la acumularea de ANG-II – provocând apoptoză și fibroză. În plus, infecția reglează pozitiv sinteza complexului inflamazom NLRP3 a citokinelor proinflamatorii, agravând inflamația. Astfel, infecția cu SARS-CoV-2 declanșează o furtună de citokine, sepsis și sindrom de detresă respiratorie acută, care pune în pericol viața pacientului [22]. Pacienții cu FC manifestă, de asemenea, disfuncția citokinelor

și hiperinflamație. Prin urmare, patogeneza SARS-CoV-2 este direct împletită și se suprapune cu cea a FC [12, 13]. Intuitiv, s-ar putea concluziona că pacienții cu FC infectați cu COVID-19 ar prezenta un risc ridicat de îmbolnăvire, cu un răspuns proinflamator accentuat și leziuni pulmonare evidente [16]

Caracteristicile clinice ale COVID-19 la copiii cu FC. Studiile relatează că manifestările clinice ale COVID-19 la copiii cu FC sunt similare cu cele din populația generală. Acestea pot include febră ușoară, tuse cu/fără spută, dispnee, mialgie sau oboseală, cefalee, hemoptizie și simptome digestive [19], așa ca diareea, crampe abdominale. Complicațiile includ sindromul de detresă respiratorie acută, leziune cardiacă acută, secundar infecției și deces. Există tot mai multe dovezi că persoanele din grupa de vârstă înaintată sunt mai susceptibile față de infecția COVID-19, la fel și persoanele cu comorbidități, cum ar fi boli renale cronice, boli cardiovasculare, boli respiratorii, diabet și cancerul, au rate de mortalitate mai mari în comparație cu cea a populației generale. În mod similar, persoanele cu FC, care au deja o boală cronică a căilor respiratorii sau sunt imunodeprimate, pot fi expuse riscului de severitate crescută a infecției COVID-19 [4, 15].

Studiile efectuate până în acest moment au observat că pentru pacienții care administrează tratament cu Azitromicină și/sau Pulmozyme, acestea joacă un rol protectiv față de infecția cu SARS-CoV-2. Azitromicina are acțiuni antibacteriană, antivirală și imunomodulatorie (reglând producția de interferoni de tip I și III și a genelor implicate în recunoașterea virusului, pare să scadă intrarea virusului în celule [17]); reduce producția de citokine inflamatorii majore implicate în patogenia sindromului inflamator respirator sever, adică IL-1, IL-2 și IL-6. α -dornază (Pulmozyme) reduce vâscozitatea și cantitatea de mucus aderent din căile respiratorii, îmbunătățind astfel clearance-ul mucociliar. Studiile demonstrează că utilizarea dornazei-alfa tratează sindromul de detresă respiratorie acută și accelerează recuperarea în exacerbările pulmonare, de asemenea în formele severe de afectare pulmonară în COVID-19. Azitromicina și Pulmozyme nu se vor administra de rutină sau ca și tratament preventiv.

Momentan nu există protocoale sau date specifice cu privire la gestionarea pacienților cu fibroză chistică cu infecție COVID-19.

Vaccinarea anti-COVID-19 a pacienților cu FC. Specialiștii în domeniu încurajează vaccinarea atât a pacienților cu FC împotriva SARS-CoV2, cât și a membrilor familiei acestora sau persoanelor care îi îngrijesc. Persoanele afectate de FC au fost printre primii care au primit vaccinuri anti-SARS-CoV-2, în mai multe țări, din cauza riscului de a dezvolta forme severe de boală [1]. Studiile menite să demonstreze reactogenitatea și siguranța acestor vaccinuri în FC, relatează despre reacții adverse ușoare/moderate post-vacin, primitorii acuzând mai ales reacții locale, care s-au rezolvat în câteva zile. De asemenea, studiile demonstrează că vaccinarea împotriva SARS-CoV2 a dus la scăderea spitalizării

și a ratei de deces în rândul pacienților cu FC. Vaccinarea împotriva SARS-CoV2 cu vaccinurile Pfizer-BioNTech și Moderna este recomandată copiilor cu FC de la vârsta de 12 ani. Nu există date care ar relatea numărul exact de pacienții cu FC care au fost vaccinați împotriva SARS-CoV2. Pacienții FC se pot vaccina cu orice vaccin împotriva SARS-CoV2, cu excepția pacienților FC imunocompromiși (pacienții posttransplant, pacienții cu cancer, HIV/SIDA, care administrează tratament îndelungat cu imunosupresoare), la care se recomandă vaccinarea cu vaccinuri ARNm. La această categorie de pacienți se recomandă efectuarea dozei a III-a de vaccin la minim 28 de zile de la doza II. Studiile demonstrează că vaccinurile ARNm sunt bine tolerate și sigure pentru persoanele cu FC.

CAZ CLINIC. Pacientă în vârstă de 15 ani se internează în secția Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului, pentru următoarele acuze: fatigabilitate, stare generală influențată, tuse productivă, frecventă, preponderent dimineața, spută de culoare galben-verzuie, în cantitate de ~50-100 ml, inapetență, apatie, poftă de mâncare scăzută, scădere în greutate, cu debut de câteva zile. Din antecedentele personale, cunoaștem că pacienta a fost diagnosticată la vârsta de 3 luni cu fibroza chistică formă mixtă (testare genetică – F508del/F508del; testul sudorii pozitiv – 112 mmol/l. Afecțiunea de bază a avansat, astfel încât, la momentul internării, pacienta prezintă următoarele diagnostice: Fibroză chistică cu manifestări pulmonare, formă mixtă, evoluție severă, Insuficiență respiratorie cronică gr. II-III, Infecție pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa*, Infecție pulmonară cronică cu *MRSA*, Infecție pulmonară cronică cu *ABPA*, Bronșiectazii cilindrice și varicoase bilateral, Anomalie congenitală cardiacă minoră, Cordaj fals VS, Insuficiență cardiacă cronică clasa I NYHA, Hipertensiune pulmonară ușoară, Fibroză chistică cu manifestări digestive, Insuficiență pancreatică exocrină severă, Hepatopatie asociată FC, cu sindrom colestatic, Diabet zaharat asociat FC, Boala de reflux, Malnutriție protein-energetică severă, Anemie nutrițională.

La internare se efectuează un test RT-PCR – pozitiv pentru infecție COVID-19.

La examenul clinic se constată malnutriție gr. III (IMC- 12,6), țesutul adipos slab dezvoltat, OTS, dispnee la efort mediu, tegumentele uscate cu descumare filiformă, cianoza, degete betișoare de toboșar, hiperemie faringiană, amigdalele moderat hipertrofiate, respirația nazală liberă, tiraj intercostal absent, sunet percutor submat bilateral, difuz cu murmur vezicular diminuat bilateral pe fond de raluri crepitante fine, bilateral, zgomotele cardiace ritmice cu accentuarea zg II în p. II și III de auscultatie, limba geografică, abdomenul moale, fără sensibilitate la palparea superficială și profundă, ficatul/splina nu se palpează, tranzit intestinal prezent pentru gaze și materii fecale, diureza prezentă.

Biologic prezintă modificări încadrate în sindromul de deshidratare acută, sindrom anemic, sindrom inflamator, sindrom de hepatocitoliza, sindrom colestatic, iar la examenul bacteriologic al sputei se izolează *Streptococcus viridans*, *Candida albicans*.

Se efectueaza radiografie toracică, unde se evidențiază modificări radiologice cu aspect de Bronhopneumonie bilaterală polisegmentară, Fibroză chistică, Scor Brixia- A-0, B-1, C-1, D-0, E-2, F-1. Descrierea imagistică: pulmonii hiperaerati, desenul pulmonar intensificat, deformat pe toata aria pulmonara; la nivel S₄,S₅,S₆ pe dreapta și în S₃ ,S₄,S₅,S₆ pe stânga și mediobazal pe stânga se evidențiază transparența țesutului pulmonar scăzută; conturul mediastinal stâng șters, cel drept – liber; conturul diafragmal net; sinusul pleural drept rotunjit, stâng – clar; ICT-0,41.

Pe parcursul internării pacientei s-a administrat antibioterapie în dublă asociere cu Imipenem și Amikacină, tratamentul a inclus medicație antiinflamatoare nesteroidiene, antimicotic, mucolitic, acid ursodeoxicolic pentru hepatopia asociată FC și Kreon pentru insuficiența pancreatică exocrină.

Evoluția fibrozei chistice în context de inecție cu virusul SARS CoV-2 la acest pacient, sub tratamentul menționat, a fost lent favorabilă. Pacienta a fost externată în ziua 20-a cu stare generală bună, afebrilitate, stabilă hemodinamic și respirator.

Concluzii. Rezultatele arată o recuperare relativ bună de la COVID-19 la pacienții cu fibroză chistică, chiar dacă sunt pentru o cohortă heterogenă. Aparent, boala nu pare să difere ca și manifestări clinice față de populația generală, dar datele epidemiologice disponibile sunt prea mici pentru a trage concluzii. Tusea, starea de rău și febra sunt simptome destul de distincte ale FC, deci nu putem exclude ca formele comune ale COVID-19 să nu fie confundate cu spectrul de simptome ale FC. Infecție cu COVID-19 pot dezvolta atât adulții, cât și copiii cu mucoviscidoză. Vaccinarea împotriva SARS-CoV2 este esențială pentru o evoluție mai ușoară a bolii și reducerea ratei de deces.

Importanța clinică a caracterizării efectelor infecției cu COVID-19 în grupa de vârstă pediatrică este esențială pentru a putea oferi sfaturi precise și echilibrate, menite să mențină copiii cu fibroză chistică în siguranță. De asemenea, e substanțială înțelegerea posibilelor efecte de protecție subiacente, ceea ce ar putea pune în lumină noi obiective și noi abordări de tratament, care ar permite pacientului cu fibroză chistică să ducă viața într-un mod cât mai împlinit în timpul pandemiei actuale. Acest lucru este deosebit de important, având în vedere dezavantajele asociate și efectele negative substanțiale asupra calității vieții și furnizării serviciilor de asistență medicală, absolut necesare pacientului cu FC.

Este necesar ca toate registrele de fibroza chistică să colecteze cât mai multe date despre pacienții cu fibroză chistică care au contactat virusul SARS-CoV-2 pentru a facilita și optimiza raportarea colaborativă pentru studiile viitoare. Urmărirea copiilor cu FC care au suferit infecție cu SARS-CoV-2 va fi importantă pentru a evalua dezvoltarea oricăror complicații pe termen lung sau impact asupra funcției pulmonare.

Bibliografie

1. Alicandro G, Daccó V, Cariani L et al. Safety of mRNA-based vaccines against SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis aged 12 years and over. *Journal of Cystic Fibrosis*. 21 (2022) e173–e175
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of CF care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124.
3. Berardis S, Verroken A, Vetillart A, Struyf C, Gilbert M, Gruson D, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in a Belgian cohort of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19:872 – 4.
4. Biswas M, Rahman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 persons: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology* 2021;64:36 – 47.
5. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):e35–ee6.
6. Colombo C, Cipolli M, Daccò V, Medino P, Alghisi F, Ambroni M, et al. Clinical course and risk factors for severe COVID-19 among Italian patients with cystic fibrosis: a study within the Italian cystic fibrosis society. *Infection* 2021;1:1 – 9.
7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1763–70.
8. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653–61.
9. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClin Med* 2020;24:100433.
10. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
12. Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, Lara-Reyna S, Holbrook J, Martinon F, et al. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife*. 2020;9:e54556.
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Auto-immun Rev*. 2020;9:102537.
14. Mondejar-Lopez P., et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: incidence and results of the national CF- COVID19-Spain survey. *Respir Med* 2020;170:106062.
15. Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kasmi I, Harutyunyan S, Pflieger A, et al. Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. *J Cyst Fibros* 2021;20:566 – 77.
16. Peckham D, McDermott MF, Savic S, Mehta A. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? *Genes & Immunity* (2020) 21:260–262.
17. Poschet JF, Perkett EA, Timmins GS, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells (Preprint). *bioRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.03.29.008631.
18. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The changing epidemiology of CF: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes* (Basel) 2020;11:589.
19. Shah SJ, Barish PN, Prasad PA, Kistler A, Neff N, Kamm J, et al. Clinical features, diagnostics, and outcomes of patients presenting with acute respiratory illness: a retrospective cohort study of patients with and without COVID-19. *EClinicalMedicine* 2020;27:100518.
20. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249.
21. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China [internet]. *WHO*; 2020
22. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–13.
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.

DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPILUL PREMATUR ȘI IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19

Svetlana Șciuca, Angelina Balan, Aliona Cotoman, Corina Conica, Mariana Ceahlău,
Tatiana Spînu

Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

Rezumat

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o boală cronică pulmonară a prematurității și una din cele mai extreme complicații a copilului prematur. Până la 15-25% dintre nou-născuții sub 32 săptămâni de gestație și 60% din nou-născuții sub 28 săptămâni dezvoltă DBP, care este asociată cu rata înaltă de mortalitate, consecințe respiratorii și neuronale de lungă durată. DBP este o afecțiune respiratorie severă, ce afectează calitatea vieții copilului pe termen îndelungat. Copilul prematur cu displazie bronhopulmonară necesită îngrijire interdisciplinară pentru a răspunde necesităților complexe bronhopulmonare, neurologice, nutriționale și de dezvoltare.

Scopul lucrării este prezentarea unui caz clinic al copilului cu displazie bronhopulmonară și impactul infecției COVID-19 asupra afectării bronhopulmonare.

Datele imagistice CT pulmonare sugestive pentru modificări patologice pneumofibrotice moderate bilateral, care sunt încadrate în DBP de grad moderat. Prezența patologiei pulmonare cronice din displazie bronhopulmonară, reprezintă un factor independent de agravare copiilor născuți prematuri infectați cu COVID-19.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, prematuri, infecția COVID-19.

Summary

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN THE PREMATURE CHILD AND THE IMPACT OF COVID-19 INFECTION

State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,
IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease of prematurity and one of the most extreme complications of the premature child. Up to 15-25 % of newborns under 32 weeks of gestation and 60 % of newborns under 28 weeks develop BPD, which is associated with a high

mortality rate, long-term respiratory and neurological consequences. BPD is a severe respiratory condition that affects the child's quality of life in the long term. The premature child with bronchopulmonary dysplasia requires interdisciplinary care to meet complex bronchopulmonary, neurological, nutritional, and developmental needs.

The goal of this study is to present a clinical case of a child with bronchopulmonary dysplasia and the impact of the COVID-19 infection on bronchopulmonary impairment.

The CT pulmonary imaging data suggest moderate bilateral pneumofibrotic pathological changes which fall into moderate grade BPD. The presence of chronic pulmonary pathology from bronchopulmonary dysplasia represents an independent aggravating factor for premature children infected with COVID-19.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, premature, COVID-19 infection.

Introducere

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o boală cronică pulmonară a prematurității și una din cele mai extreme complicații a copilului prematur. Până la 15-25% dintre nou-născuții sub 32 săptămâni de gestație și 60% din nou-născuții sub 28 săptămâni dezvoltă DBP, care este asociată cu rata înaltă de mortalitate, consecințe respiratorii și neuronale de lungă durată [7].

DBP este recunoscută drept o consecință a unor procese reparative patologice a plămânilor în dezvoltare față de injuriile antenatale și postnatale, care în timp se manifestă cu reorganizarea structurii pulmonare și creșterea riscului dereglărilor de tip emfizem, fibroză, sindrom bronhoobstructiv, asociat cu modificări imagistice ale structurilor pulmonare în primele luni de viață ale copilului născut prematur cu expuneri negative ale ventilației asistate, oxigenoterapiei, etc. [4, 6]

Studiile clinice și epidemiologice susțin impactul factorilor prenatali în patogenia DBP. Acești factori de risc pot acționa independent sau în combinație cu injuriile postnatale, cum ar fi hiperoxia, leziunile induse de ventilator sau infecțiile intrauterine [6, 7]. Semnificația factorilor de risc prenatali este conturată de faptul, că în timpul sarcinii sistemul imunitar matern și răspunsurile inflamatorii sunt larg suprimate [2]. Modificările fiziologice ale sistemului imunitar, cardiovascular și respirator în timpul sarcinii fac posibilă presupunerea că femeile însărcinate sunt deosebit de vulnerabile la efectele agenților infecțioși patogeni și la dezvoltarea unei infecții grave, care, la rândul său, poate duce la creșterea morbidității și mortalitatea mamei și a fătului [1, 3]. Severitatea DBP poate fi apreciată în

funcție de cantitatea de oxigen ce o necesită copilul la momentul nașterii, precum și durata de utilizare a oxigenului suplimentar sau de ventilația mecanică [4]. Supraviețuirea sugarilor foarte imaturi, a dus la creșterea numărului de copii cu această afecțiune, care pune o povară grea asupra resurselor de sănătate, deoarece acești copii au nevoie de reinternări frecvente în primii 2 ani de la naștere, inclusiv și la etapele ulterioare ale vieții. Copiii cu DBP dezvoltă anomalii ale funcției pulmonare și simptome respiratorii persistente în context de leziuni fibrozante pulmonare, pneumatocele, fibroatelectazii și alte componente patogenice ale DBP [5, 8].

Dintre factorii infecțioși moderni cu impact major asupra patogeniei DBP la prematuri se numără infecția cu SARS-CoV-2. După detectarea noului coronavirus 2019 (SARS-CoV-2), studiile inițiale au arătat că majoritatea copiilor erau asimptomatici sau prezentau simptome ușoare și moderate. Procentul de cazuri severe și critice la pacienții pediatrici cu COVID-19 a fost de 5.9%, comparativ cu 18.5% la pacienții adulți [6]. Se descrie faptul că patologia pulmonară cronică, inclusiv DBP, reprezintă unul din cei mai importanți factori de risc de dezvoltare a infecției severe cu COVID-19 la copii sub 2 ani [7]. Relatările din publicațiile în acest domeniu menționează următoarele complicații ale COVID-19 la copii prematuri cu displazie bronhopulmonară: infecțiile pulmonare supraadăugate cum ar fi pneumonia și infecțiile nozocomiale, hipoxia, detresa respiratorie, encefalopatia hipoxico-ischemică, insuficiența multiplă de organe, decompensarea patologiilor comorbide asociate cu DBP, necesar de intubație orotraheală și ventilație mecanică, complicații sistemice la distanță, dar și ricurile de evoluții nefavorabile [8].

Femeile însărcinate ce au suportat episod de gripă pandemică, sunt expuse riscului de naștere prematură, indiferent de severitatea COVID-19 și de vârsta gestațională. Prevenirea prematurității, utilizarea sistemică a măsurilor ventilatorii neagresive, evitarea expunerii suprafizilogice la oxigen și administrarea de surfactant, pot reduce semnificativ riscul de dezvoltare a DBP [9].

Scopul lucrării este prezentarea unui caz clinic al copilului cu displazie bronhopulmonară și impactul infecției COVID-19 asupra afectării bronhopulmonare.

Prezentăm cazul unui copil de 1 an și 9 luni, FR - 41 r/m ; FCC - 121 b/min ; t – 38.2 °C; SpO2 - 94 %. Masa = 10.5 kg. Talia = 78 cm. IMC = 17.3, care este internat la Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, Clinica Pneumologie, în data de 14.10.2022, cu acuze la respirație accelerată, tuse umedă, febră (38.2C), dispnee, tiraj toracal, cianoza periorală ușoară..

Anamneza vieții și a bolii: Copilul născut de la a 3-a sarcină, a 3-a naștere (sarcinile anterioare - copii sănătoși). Sarcina a decurs cu complicații (mama fiind bolnavă de COVID-19, forma gravă,

terapie intensivă mai mult de 2 luni), ca urmare fiind naștere cezariană de urgență la termen de 28 săptămâni. Copilul s-a aflat o lună în secția de prematuri, fiind cu masa 1400 g. Alimentat prin sonda nazo-gastrică. Diversificarea alimentației de la 8 luni. Vaccinoprofilaxia doar în maternitate cu vaccinul HepB-0 și vaccinul BCG1. Dezvoltarea fizică a copilului satisfăcătoare.

Examenul obiectiv: Starea generală a copilului la internare – gravă, copilul febril, apatic, somnolent, plasat la masca cu oxigen. Tegumentele curate, palide, cianoza periorală. Mucoasele uscate, curate. Nutriția satisfăcătoare. Elasticitatea și turgorul țesuturilor păstrat. Reflexele tendinoase prezente. FA 1.5x1.5 cm la nivelul oaselor craniene, nu pulsează. Cutia toracică emfizemată, se atestă tiraj subcostal. Auscultativ, în pulmoni, respirație aspră, raluri sibilante și crepitante, bilateral. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate. Abdomenul moderat balonat, palpabil. Ficatul + 2,5 +3,0 cm sub rebordul costal drept. Splina la rebord costal. Diureza prezentă în pampers. Scaune semilichide.

În iunie 2021, copilul în vîrstă de 2 luni și 27 zile, se internează în secția reanimare, apoi pneumologie cu diagnosticul: Pneumonie bilaterală, forma severă, complicată. Atelectazie discoidală în proiecția S2 pe dreapta, S4, S5 pe stînga. IR gradul I. Displazie bronhopulmonară, grad sever. Encefalopatie toxico-infecțioasă gradul II. Prematuritate gradul III. Anemie gradul I. În această perioadă a fost efectuat CT a toracelui și mediastinului fără contrast, unde au fost puse în evidență multiple benzi fibrotice subpleurale și paraseptale cu distribuție difuză, cu formarea paternului interstițial reticular; multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele bazale bilateral; arii subsegmentare în hiperatenuare de tip consolidatie, la nivelul S1, S2, S3, S4, S7, S10 pe dreapta și în S1, S2, S5, S8, S10 pe stînga, de configurație nedeterminată, clar conturate, textual neomogene, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aeriice. Datele imagistice sugestive pentru modificări patologice pneumofibrotice avansate bilateral, asociate cu infiltrație pneumonică bilaterală cu component atelectatic pronunțat.

Pe 29.09.2021, copilul se internează în stare foarte gravă, diagnosticat COVID-19 pozitiv. S-a aflat la tratament în secția COVID-19 a IMC, cu diagnosticul: Infecția virală SARS COV-2 moderată. Pneumonie interstițială bilaterală. Displazie bronhopulmonară, grad sever. Insuficiență respiratorie gradul I. Sindrom inflamator, toxic-infecțios. Acidoză respiratorie. Anemie carențială gradul I.

Pe 26.10.2021, pacientul se internează în stare gravă, cu subfebrilitate (37.7 C), insuficiență respiratorie, dispnee, respirație zgomotoasă, sindrom toxic. Investigațiile paraclinice au evidențiat leucocitoză, neutrofiloză, VSH 22 mm/h, anemie (Hb 94 g/l), *Streptococcus b-hemolitic* grupa A. Efectuarea CT pulmonar repetat a evidențiat suplimentar arii subsegmentare în hiperatenuare de tip

consolidație la nivelul S6, S8, S9 pe dreapta și în S1/2, S3, S5, S6, S9 pe stânga; hiperpneumatizarea focalizată subsegmentară a S10 pe stânga, paravertebral; hiperpneumatizarea compensatorie a țesutului pulmonar pe dreapta, cu rarefierea desenului vascular. Pe 12.11.2021 internat în secția reanimare pediatrică cu sindrom bronhoobstructiv, insuficiență respiratorie gr.II, dispnee, tahipnee. Diagnosticul clinic stabilit: Bronhopneumonie bilaterală, forma severă, complicată. IR gradul I. Sindrom toxic. Displazie bronhopulmonară, grad sever.

În data de 04.04.2022, copilul în stare foarte gravă, determinată de sindrom toxic, sindrom febril, sindromul vomei repetate, deshidratat, se internează în secția reanimare pediatrică. La CT pulmonar în dinamică – datele imagistice sugestive pentru modificări patologice pneumofibrotice moderat bilateral, care se încadrează în displazie bronhopulmonară de grad moderat; În comparație cu CT din 29.10.2021 – dinamica evolutivă pozitivă.

Investigații paraclinice raportate ultimei internări: leucopenie, nesegmentate – 7%, investigarea bacteriologică a sputei evidențiază *Candida* 10⁴, *Streptococcus* 10⁶, PCR 11.4, investigarea din faringe la antigene cu depistarea Virus respirator sincițial.

Diagnostic final: IRVA. Bronhopneumonie mediobazală pe dreapta (reinfectie), forma complicată, sindrom toxico-infecțios, de etiologie mixtă (*Streptococcus*, *Candida albicans*, RS virus). Insuficiență respiratorie gradul I. Laringotraheită acută nonstenozantă. Displazie bronhopulmonară, grad sever, exacerbare.

Evoluție. Generalizări pentru evoluția bolii la un copil din naștere prematură, cu displazie bronhopulmonară, care este frecvent bolnav, iar la etapele evolutive a suportat infecție COVID-19 prezintă în dinamică următoarele modificări imagistice la CT pulmonar: multiple arii subsegmentare în hiperatenuare, de tip consolidație, localizate pe dreapta în S₂, S₆, S₁₀, pe stânga în S_{1/2}, S₆, S₈, S₁₀, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aeriice; multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele bazale bilateral; hiperpneumatizarea pulmonilor bilateral; îngroșare peribronhială parahilară bilateral (fig.1). Datele imagistice CT pulmonare sunt sugestive pentru modificări patologice pneumofibrotice moderate bilateral, care se încadrează în DBP de grad moderat. În comparație cu CT pulmonară din 05.04.2022 – dinamică evolutivă negativă, posibil cauzată de infecția COVID-19.

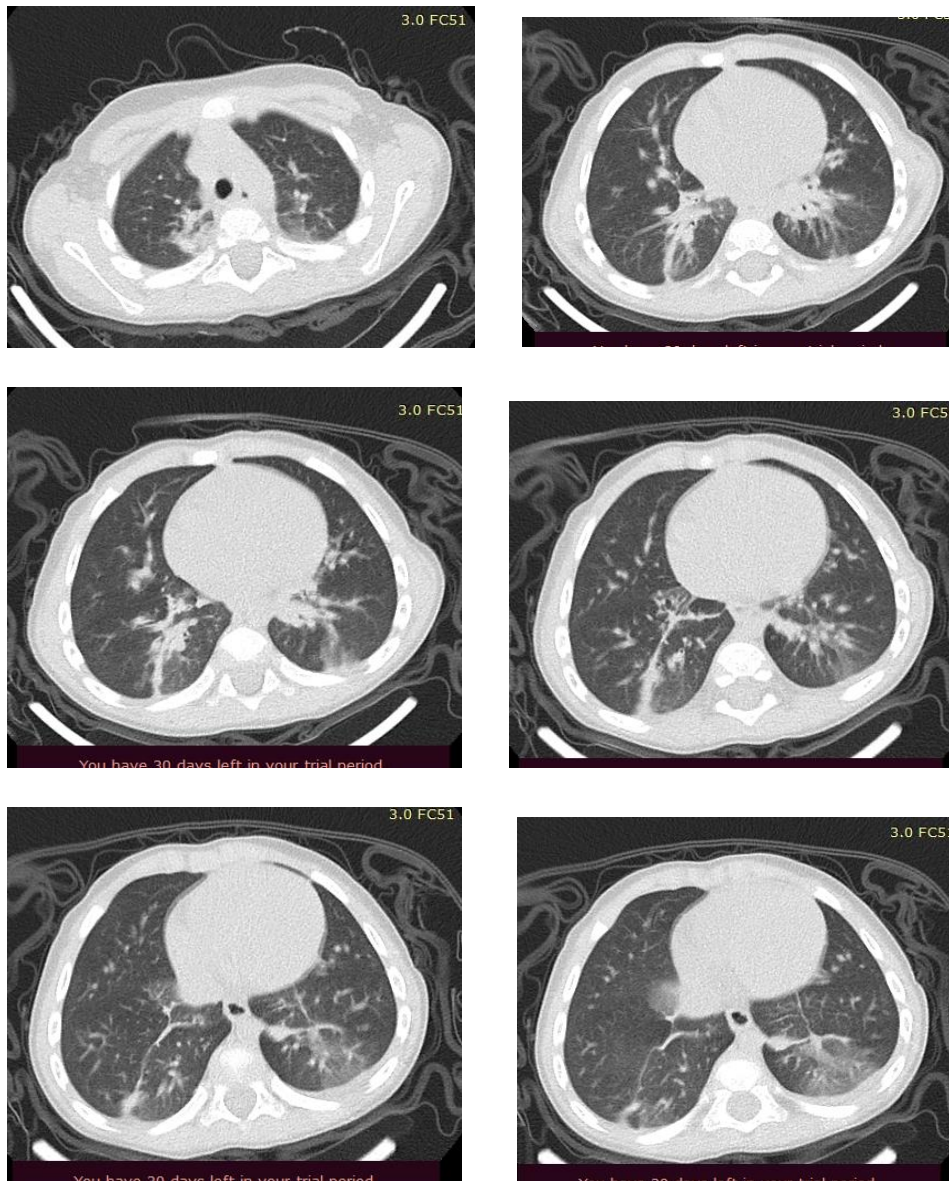


Figura 1. CT pulmonar la copilul cu displazie bronhopulmonară și infecție COVID-19

Concluzii. Displazia bronhopulmonară este o afecțiune respiratorie severă, ce afectează calitatea vieții copilului pe termen îndelungat. Copilul prematur cu DBP necesită îngrijire interdisciplinară pentru a răspunde necesităților complexe bronhopulmonare, neurologice, nutriționale, de dezvoltare. Prezența patologiei pulmonare cronice din displazia bronhopulmonară, reprezintă un factor independent de agravare a copiilor născuți prematuri care au suportat la etapele ulterioare și infecție COVID-19.

Bibliografie

1. Shaimerdenova Gulbanu, Abuova Gulzhan, & Begimbekova Lazzat (2023). Complications of Severe and Very Severe Variants of Covid-19 Infection in Pregnant Women. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 10 May 2023, 30(11), 392–399.
2. Pashaei, Z, SeyedAlinaghi, S, Qaderi, K, et al. Prenatal and neonatal complications of COVID-19: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2022; 5:e510. doi:[10.1002/hsr2.510](https://doi.org/10.1002/hsr2.510)
3. Bobei TI, Sima RM, Gorecki GP, Poenaru MO, Olaru OG, Bobirca A, Cirstoveanu C, Chicea R, Topirceanu-Andreoiu OM, Ples L. Placenta, the Key Witness of COVID-19 Infection in Premature Births. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 26;12(10):2323. doi: 10.3390/diagnostics12102323. PMID: 36292012; PMCID: PMC9600231.
4. Aliona Cotoman, MALADIA RESPIRATORIE A PREMATURULUI, Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” IMSP Institutul Mamei și Copilului. Nr. 4 (65), 2017. Arta Medica.
5. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006 Apr 29;367(9520):1421-31. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68615-7. PMID: 16650652.
6. Kalyanaraman M, McQueen D, Morparia K, Bergel M. ARDS in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia and COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2506-2507. doi: 10.1002/ppul.24989. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761996; PMCID: PMC7436598.
7. Pierro, M.; Van Mechelen, K.; van Westering-Kroon, E.; Villamor-Martínez, E.; Villamor, E. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *J.Pers. Med*. 2022, 12, 687. doi.org/10.3390/jpm12050687
8. Sobelman CS, Valentine SL, Kremer T. Management of COVID-19 in an adolescent demonstrates lasting effects of extreme prematurity on pulmonary function. *Respir Med Case Rep*. 2021;33:101394. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101394. Epub 2021 Mar 19.
9. Principi, N., Di Pietro, G.M., Esposito, S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* 16, 36 (2018)
10. Șciuca S., Curteanu A., Selevestru R., Cotoman A., Ceahlău M. PCN-393 Displazia bronho-pulmonară la copii. Chișinău, 2021, 49 p

INFECȚIA COVID-19 LA COPILUL IMUNOCOMPROMIS

Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinski, Corina Conica

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În ultimii 2.5 ani infecția SARS-CoV-2 s-a răspândit activ în întreaga lume, provocând aproximativ 5 milioane de decese. Manifestările clinice sunt foarte variabile, balansând de la o infecție complet asimptomatică la forme severe, deces. Principalii factori de risc includ vârsta înaintată, sexul masculin și comorbiditățile preexistente, inclusiv imunodeficiențele. Ne-am propus prezentarea prezentarea unui caz clinic al unui copil cu infecție COVID-19 pe fundal de imunodeficiență primară umorală.

Introducere

La debutul pandemiei COVID-19, se credea că copiii prezintă un risc scăzut de infecție și forme severe. Pe măsură ce prevalența bolii a crescut, studiile au raportat fenotipuri severe ale bolii, cum ar fi MIS-C [1]. Deși este imposibil să se cunoască ratele reale de infecție, din cauza purtării asimptomatice și a politicilor de testare variabilă, la nivel european au fost raportate 2692 de cazuri pediatrie la 100.000, cu rate de spitalizare, internare în unitatea de terapie intensivă și deces. de 1,17%, 0,08% și, respectiv, 0,01% [2,3].

La copiii infectați cu SARS-CoV-2, răspunsurile imune înnăscute în căile aeriene superioare au fost raportate ca fiind mai pronunțate în comparație cu cele la adulții infectați. Aceasta include atât răspunsurile IFN de tip I și tip II, cât și căile dependente de inflamazom. Motivele diferențelor între imunitatea locală a căilor respiratorii la adulți și la copii nu sunt cunoscute, dar ar putea fi o consecință a infecțiilor virale mai frecvente, a diferențelor de microbiome locale, a vaccinărilor mai recente și a adaptărilor epigenetice în celulele imune înnăscute, adică a imunității antrenate [4].

Răspunsul imun înnăscut nu este de obicei suficient pentru a elimina virusul SARS-CoV-2, iar virusul persistă luni de zile la indivizii imunocompromiși, în special la cei cu deficiențe severe de celule T. Creșterea treptată a COVID-19 sever cu vârsta, chiar și la vârsta adultă, a inspirat unii cercetătorii să propună că involuția timică ar putea explica acest rezultat. Ritmul cunoscut al involuției timice se corelează bine cu creșterea severității COVID-19 după vârsta de 20 de ani, dar nu poate explica protecția suplimentară la copiii sub 20 de ani [5,6].

O diferență fiziologică majoră între copii și adulți este creșterea fizică. În consecință, schimburile de alocare a energiei între apărarea imună și creștere o vor favoriza probabil pe cea din urmă, cu excepția cazului în care agentul patogen reprezintă o amenințare serioasă. Toleranța la boală este o strategie de apărare imună utilizată atunci când răspunsul imun la un agent patogen este mai dăunător decât agentul patogen în sine (*Medzhitov et al., 2012*). Necesarul de energie al copiilor de la naștere până la 20 de ani arată o tendință de scădere constantă, cu un necesar de energie ușor mai mare la băieți față de fete.

Dintre toate procesele sistemului imunitar, răspunsul inflamator sistemic este cel mai costisitor și duce adesea la pierderea în greutate la copii în timpul episoadelor infecțioase cu febră, dureri musculare și alte semne de inflamație sistemică. În ceea ce privește infecțiile cu SARS-CoV-2, cele mai mari rate de COVID-19 asimptomatic sunt observate la copiii cu cele mai mari cerințe energetice (*Leidman et al., 2021*).

Cunoaștem că o acțiune slabă a sistemului imun conditionează apariția infecțiilor, un subiect interesant fiind evoluția infecției la pacienții imunodeprimați. În ciuda preocupărilor inițiale cu privire la evoluția infecțiilor cu SARS-CoV-2 în acest grup, majoritatea studiilor prezintă de obicei forme ușoare sau asimptomatice la acești pacienți.

În categoria pacienți imunocompromiși pot fi clasati: pacienții care administrează steroizi pe termen lung (>3 luni) sau în doze mari (>0,5 mg/kg/zi) sau alte medicamente imunosupresoare, recipienți de transplant de organe solide, pacienți cu tumoră solidă care au necesitat chimioterapie în ultimii 5 ani, malignități hematologice, pacienții cu imunodeficiențe primare.

O serie de studii care au inclus copii imunocompromiși cu COVID-19, 19%-32% dintre pacienți au fost asimptomatici și au fost detectați prin screening. Cele mai frecvente simptome de prezentare la copiii imunodeprimați fiind: febră (35%–65%), tuse (38%–52%), rinoree (12%–32%), anosmia (8%–22%), simptome gastrointestinale (8%–25%), dispnee (4%–19%) [5,6].

Complicații raportate ale infecției cu COVID-19 la copiii imunocompromiși, inclusiv: sindromul de detresă respiratorie acută (0%-12%), infecția bacteriană supraadăugată (0%-13%), tromboembolismul venos [2,5,6].

Caz clinic.

Copilul, 17 ani, la evidența cu diagnosticul de imunodeficiență primară, sindrom hiperIgM, a fost internat la Institutul Mamei și copilului cu acuze la slăbiciune generală, cefalee, anosmie, ageuzie, rinoree muco-purulentă, limfadenopatie cervicală.

Din spusele mamei copilul se consideră bolnav de 1 luna anterior internării, debut cu anosmie și ageuzie, fiind colectat testul la SARS COV 2, care a fost cu rezultat pozitiv. Peste 3 săptămâni este repetat testul rezultatul menținându-se pozitiv.

Din datele anamnezei patologice copilul din 2017 era la evidența medicilor cu imunodeficiență, confirmată genetic în 2019, fiind administrat lunar tratament substitutiv cu imunoglobulină intravenoasă. Din cauza pandemiei părinții nu s-au mai adresat pentru spitalizare, preferând să adopte un regim de izolare totală, ultima spitalizare și administrare de tratament substitutiv fiind în ianuarie 2020.

Anamneza eredocolaterală a copilului este agravată, mama acestuia fiind un copil frecvent bolnav, cu bronșiectazii și splenomegalie în istoric.

În secție la examenul obiectiv, copilul prezenta tahipnee (parametrii vitali înregistrați au fost: FR- 25 r/min, FCC – 68 b/min, SpO₂ 98%), apatie. Dezvoltarea fizică era subnormală (masa internare = 52 kg (p 10-25), t - 160 cm (p 10-25)). Din examenul aparatului respirator: respirația nazală era obstructată, în pulmoni auscultându-se murmur vezicular înăsprit.

Hemoleucograma efectuată indică o anemie de gradul I (Hb 107 g/l), leucocite normale (8.9 x 10⁹/l), neutrofile în cifre absolute de 2.76 x 10⁹/l, limfocite în cifre absolute de 6.09 x 10⁹/l și un VSH în limitele normei (7 mm/h). Aceste valori ne-au bucurat, cunoscând din datele literaturii că indicele neutrofil/limfocit este relevant pentru evaluarea severității inflamației, dar și a unui curs clinic nefavorabil la un rezultat >3 [9]. În cazul copilului acest raport a fost egal cu 0.49.

Examenul biochimic al sângelui a fost în limitele normei, ca și indicii coagulogramei (fibrinogen 2.3 g/l, INR 1.18). Mai îngrijorător, dar și rezultate de așteptat au fost indicii imunogramei, unde IgA era 0 g/l, IgG 0.02 g/l, iar IgM cu valori ușor ridicate 2.3 g/l.

Luând în considerație durata episodului infecțios a fost efectuată și o radiografie toracică unde s-a vizualizat un volumul pulmonar obișnuit cu un desen pulmonar intensificat, fără opacifieri pneumonice pe câmpurile pulmonare (fig.1). Rinoreea cu eliminări muco-purulente vâscoase persistentă, cefaleea au servit ca indicație și pentru o evaluare imagistică a sinusurilor paranazale, concluzia acesteea fiind de sinusită maxilară bilaterală (fig.2).

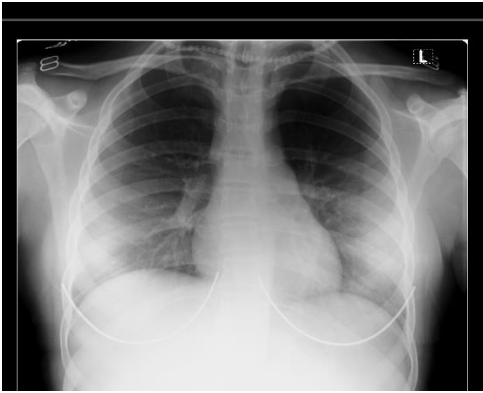


Figura 1. Radiografia cutiei toracice

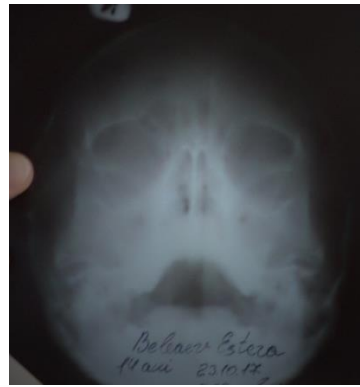


Figura 2. Radiografia sinusurilor paranazale

Diagnosticul stabilit în cazul acestui copil a fost de: COVID-19, forma moderată. Imunodeficiența primară, hyper IgM. Sinusită maxilară cronică exacerbare. Retard fizic.

Unii autori au postulat că, în cazurile de IDP, lipsa intrinsecă a celulelor B ar împiedica dezvoltarea întregii cascade inflamatorii de către SARS-CoV-2, ceea ce ar face mai puțin probabil o infecție gravă. Cu toate acestea, dovezile sunt încă extrem de limitate și nu ne permit să concluzionăm dacă o imunodeficiență este un factor protector sau agravant pentru COVID-19 [10].

Defectele imune specifice pot servi ca un *experimentum naturae* care sugerează rolul componentelor specifice ale imunității în predispunere la dezvoltarea formelor severe sau chiar protecție stimulând dezvoltarea formelor asimptomatice/ușoare. Posibil lipsa verigii umorale a fost un factor protectiv pentru pacient, condiționând dezvoltarea unei forme moderate de infecții.

În plan de tratament a fost administrat doar imunoglobulina intravenoasă cu scop de substituție, în doză de 800 mg/kg/corp. Reevaluare imunoglobulinelor serice la interval de o săptămână posttransfuzie prezentând o creștere a IgG de la 0.02 g/l inițial la 7.5 g/l, un nivel protectiv suficient. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare cu recomandări de efectuare lunară a tratamentului substitutiv de comun cu respectarea măsurilor igienice și de prevenție, inclusiv vaccinare.

Concluzie

Din cauza redundanței sistemului imunitar, doar câteva imunodeficiențe sunt asociate cu un risc crescut de infecție COVID-19 forma severă. Severitatea și mortalitatea prin infecția SARS-CoV-2 fiind cel mai probabil legată de prevalența mai mare de comorbidități, care apar de obicei devreme în viața copilului cu erori congenitale ale imunității. Continuarea tratamentului substitutiv este esențială, inclusiv și în condițiile de pandemie.

Bibliografie:

1. Bundle N, Dave N, Pharris A, et al. COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October 2021. *Euro Surveill.* 2021;26:2101098
2. Abrams, J.Y., et al. (2021). Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc. Health* 5, 323–331.
3. Addetia, A., et al. (2020). Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J. Clin. Microbiol.* 58, e02107-20.
4. Choi, H. & Shin, E. C. *Yonsei Med. J.* **62**, 381–390 (2021).
5. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, et al. COVID-19 in immunocompromised patients: a systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect.* 2021;82:329–338.
6. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al MIS-C Incidence Authorship Group. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among us persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2116420.
7. Arvin, A.M., et al. (2020). A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature* 584, 353–363.
8. Asano, T., et al.; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group (2021). X-linked recessive TLR7 deficiency in 1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci. Immunol.* 6, eabl4348.
9. PCN-371 Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19), editia VII
10. Babaha F, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in COVID-19 pandemic: a predisposing or protective factor? *Am J Med Sci* 2020;360:740–1

POLIMORFISMUL MANIFESTĂRILOR CLINICE LA UN COPIL CU IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ COMBINATĂ

Svetlana Sciuca^{1,2}, Zinaida Ceban^{1,2}, Cristina Tomacinschii^{1,2}, Diana Cojocari^{1,2},
Guitu Marina^{1,2}, Elena Papadie²

¹Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

Rezumat

Dificultatea de a recunoaște IDP precoce a condus la punerea în aplicare a celor zece semne de alarmă ale imunodeficienței primare (IDP) sugerate de Jeffrey Modell Foundation (JMF) în 1993, pentru a crește gradul de conștientizare cu privire la imunodeficiențele primare.

Scopul lucrării este de a crește vigilența pentru stările imunocompromise cu procese infecțioase severe cu evoluție trenantă, prin utilizarea celor 10 criterii de alarmă pentru imunodeficiențe primare elaborate de JMF, prin prisma unui caz clinic.

Materiale și metode: Se prezintă cazul unui băiețel, cu vârsta de 7 luni, care a fost diagnosticat cu imunodeficiență primară combinată, în baza evaluării criteriilor JMF, precum și a rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice.

Rezultate: Copilul a fost născut prematur, la termenul 36-37 săptămâni de gestație cu greutatea la naștere 2950 grame, talia 42 cm, scorul Apgar 6/6 puncte, în stare foarte gravă cu SpO₂ -60%, care rapid scade pînă la 40%, necesitând intubare și plasare la ventilație artificială pulmonară. În perioada neonatală a suportat Sepsis, MODS. Copil frecvent bolnav, pneumonii complicate în anamneză, care au necesitat antibioticoterapie intravenoasă. Adaos ponderal deficitar, malnutriție gradul II. La investigarea imunoglobulinelor serice, se atestă nivele scăzute de imunoglobuline serice: IgA (0.17-0.50 mg/ml), IgG (1.46-3.5 mg/ml), IgM (0.18-0.97 mg/ml). Hemoleucograma relevă limfopenie 6% – 41%, eozinofilie 22 - 43 %. La tomografia computerizată a toracelui și creierului, se atestă modificări patologice pneumofibrotice, otită medie și mastoidită bilateral. Sindrom plurimalformativ. Sindrom Pierre-Robin. Microcefalie. Malformație cardiacă congenitală. Foramen ovale patent.

Concluzii: În contextul polimorfismului manifestărilor clinice la copilul dat au putut fi apreciate 8 din cele 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare propuse de Jeffrey Modell Foundation (JMF), permițînd diagnosticarea precoce a IDP.

Cuvinte cheie: 10 semne de alarmă; copii; imunodeficiență primară.

POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN A CHILD WITH COMBINED PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Svetlana Sciuca^{1,2}, Zinaida Ceban^{1,2}, Cristina Tomacinschii^{1,2}, Diana Cojocari^{1,2}, Guitu
Marina^{1,2}, Elena Papadie²

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

The difficulty in recognizing early IDP led to the implementation of the Ten Warning Signs of Primary Immunodeficiency (PID) suggested by the Jeffrey Modell Foundation (JMF) in 1993 to raise awareness of primary immunodeficiencies.

Background: to increase vigilance for immunocompromised conditions with severe infectious processes with a threatening course, using the 10 alarm criteria for primary immunodeficiencies developed by JMF, through the prism of a clinical case.

Material and methods: We present the case of a 7-month-old boy who was diagnosed with primary combined immunodeficiency based on the evaluation of the JMF criteria and the results of clinical and paraclinical investigations.

Results: The baby was born premature, at 36-37 weeks gestation with birth weight 2950 grams, waist 42 cm, Apgar score 6/6 points, in a critical condition with oxygen saturation -60%, rapidly decreasing to 40%, requiring intubation and placement on artificial lung ventilation. In the neonatal period he suffered Sepsis, MODS. Frequently ill child, complicated pneumonia in anamnestic, requiring intravenous antibiotic therapy. Poor weight gain, grade II of malnutrition. On investigation of serum immunoglobulins, low serum immunoglobulin levels are demonstrated: IgA (0.17-0.50 mg/ml), IgG (1.46-3.5 mg/ml), IgM (0.18-0.97 mg/ml). Haemolucogram reveals lymphopenia 6% - 41%, eosinophilia 22 - 43%. Computed tomography of the chest and brain shows pathological pneumofibrotic changes, bilateral otitis media and mastoiditis. Plurimalformative syndrome. Pierre-Robin syndrome. Microcephaly. Congenital cardiac malformation. Patent foramen ovale.

Conclusions: In the context of the polymorphism of the clinical manifestations of this child, 8 of the 10 warning signs for primary immunodeficiencies proposed by the Jeffrey Modell Foundation (JMF) could be appreciated, allowing early diagnosis of IDP.

Key words: 10 warning signs; children; primary immunodeficiency.

Introducere

Dificultatea de a recunoaște IDP în timp util a condus la aplicarea screening-ului nou-născutului în acest sens. Astfel în 1993, Jeffrey Modell Foundation (JMF) [1], care este o organizație globală dedicată diagnosticării precoce și tratamentului imunodeficiențelor primare, în colaborare cu Crucea Roșie Americană și cu consiliul consultativ medical pentru a elaborat „10 semne de avertizare ale imunodeficienței primare” pentru a promova diagnosticul cât mai precoce posibil. Prin urmare recunoașterea semnelor sugestive de imunodeficiență primară este indispensabilă [2,3]:

1. Istoric familial de IDP sau deces prematur inexplicabil (ex.: până la vârsta de 30 de ani);
2. Eșecul creșterii (inabilitatea copilului de a lua în greutate sau/și de a crește);
3. Necesitatea administrării antibioticelor intravenos sau/și spitalizare pentru o infecție;
4. Două sau mai multe infecții ale sinusurilor în primul an de viață;
5. Două sau mai multe pneumonii în primul an;
6. Patru sau mai multe infecții otice pe an;
7. Două sau mai multe episoade de sepsis, meningită, osteomielită (per viață);
8. Două sau mai multe luni de antibioterapie fără efect;
9. Candidoză mucocutanată rezistentă sau recurentă;
10. Abcese cutanate profunde sau abcese ale organelor interne recurente.

Imunodeficiențele primare (erori înăscute ale imunității, IDP) reprezintă un grup heterogen de dereglări, a căror cauză sunt mutațiile genelor specifice cu defecte ale unui sau câtorva componente ale sistemului imun. Formele severe de IDP, de obicei, se manifestă în perioada neonatală sau de sugar. Recunoașterea precoce a IDP severe este critică, pentru că succesul tratamentului depinde de diagnosticul timpuriu. Cu toate acestea, anchetele naționale referitoare la IDP elaborate de „*Immune Deficiency Foundation*” din SUA au constatat că aproximativ 60% dintre pacienți nu au fost diagnosticați până la vârsta adultă, în pofida faptului că mulți au raportat afecțiuni grave sau cronice de sănătate înainte cum ar fi sinusita, bronșita și pneumonia. [4]

Conform unui studiu prospectiv, realizat în perioada iunie-decembrie 2020, pe un lot de 64 copii cu IDP, cu vârsta între 5-13 ani, în care au fost analizate aceste 10 semne de alarmă, s-a obținut o predominanță a următoarelor semne: administrarea antibioticelor orale 45,91 %, prezența abceselor 4,32 %, eșecul creșterii 37,75 %, afte 43,87 %, antibiotice intravenos 82,65 %, septicemii 10,10 %, istoric familial de IDP 25,51 %, infecții otice 8,16 %. [5]

Un alt studiu care a implicat 200 de pacienți, ce a avut ca scop evaluarea frecvenței și a întârzierii diagnostice a tulburărilor de imunodeficiență primară în rândul pacienților suspecți pe baza celor 10

semne de alarmă, s-a observat predominanța pneumoniei- 28 %, sinusitei - 12,5 %, otită medii-8,5 %. [6]

Analiza a literaturii de specialitate sugerează că o mare parte a pacienților cu procesele infecțioase severe cu evoluție trenantă sunt frecvent o mască a unor stări imunocompromise cum sunt imunodeficiențele primare. Criteriilor OMS Jeffrey Modell Foundation (JMF) utilizează 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare (IDP) care necesită a fi luate în considerație când avem acești pacienți la vizită.

Scopul lucrării este de a crește vigilența pentru stările imunocompromise cu procese infecțioase severe cu evoluție trenantă, prin utilizarea celor 10 criterii de alarmă pentru imunodeficiențe primare elaborate de JMF prin prisma unui caz clinic.

Materiale și metode: Se prezintă cazul unui băiețel, cu vârsta de 7 luni, care a fost diagnosticat cu Imunodeficiență Primară Combinată, în baza evaluării criteriilor JMF, precum și a rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice.

Prezentare de caz clinic.

Copilul C.A., băiețel, cu vârsta de 7 luni, t° - 37,4 C; FR - 42/min; FCC - 137/min; SpO₂-96 %, Masa =6000 g (<1 P, -4,82 z) Talia= 61 cm (<1 P, -6,84 z), IP- 0,70, IN-1, IS-0,88 (Malnutriție gr. II). Se internează în secția Pneumologie cu respirație accelerată, subfebrilitate (37,3 C), vome repetate, tuse semiproductivă frecventă, raluri orale, retracție intercostală și subcostală, paliditatea tegumentelor, cianoză periorală ușoară.

Starea generală a copilului la internare era gravă, copilul fiind apatic, alimentat prin sonda nazogastrică cu multiple dismorfii: despicătură palatină, glosotoză și retrognația mandibulei.

Anamneza vieții și a bolii: Copilul născut prematur, de la S II, N II la termenul 36-37 săptămâni de gestație cu greutatea la naștere 2950 gr., talia 42 cm, perimetrul cranian 42 cm, perimetrul toracic 32 cm, Scorul Apgar 6/6 puncte. Antecedente morbide ale mamei pe parcursul sarcinii: pielonefrită gestațională, HTA, viroză, anemie fierodefictară.

La naștere starea generală a copilului este apreciată ca foarte gravă, cu tegumente cianotice, țipăt slab, SpO₂ -40-60%, necesitând intubare și plasare la ventilație artificială pulmonară (VAP). La examinare copilul cu mandibula mică, limba scurtă și mică, palatul dur dehiscent. Copilul internat în secția RTI nou-născuți 11 zile, apoi a fost transferat în secția Prematuri la post intensiv, oxigenodependent. S-a aflat plasat la VAP timp de 30 zile, transferat ulterior în secția Patologia nou-născutului, unde s-a aflat 14 zile. La internare în secția Patologia nou-născutului (1 lună de viață), Masa – 3062 g, Talia - 54cm, perimetrul cranian – 30 cm, perimetrul toracic – 33 cm. La externare masa 3520 grame-adaos ponderal deficitar. Deci, în prima lună de viață copilul a adăugat 112 g, iar în

următoarele 14 zile 458 g. La vârsta de 1 lună și 20 zile internat în RTI pediatrică cu starea generală foarte gravă până la extrem, determinată de insuficiență respiratorie gradul III, sindrom febril, sindrom toxic, agitație psihomotorie. Este plasat din nou la VAP.

Diagnosticul clinic: Sepsis grav. Sindromul de disfuncție multiplă de organ. MODS. Insuficiență respiratorie acută gradul III. Pneumonia datorită bacteriilor aerobe gram-negative – bilaterală, evoluție severă, forma complicată. Insuficiență respiratorie acută gradul III.

S-a aflat la VAP de 2 ori 28 de zile. În perioada aflării la VAP, au fost efectuate multiple investigații bacteriologice ale eliminărilor din faringe, precum și a tubului endotraheal, rezultatele cărora au depistat diverse specii bacteriene, în special gram-negative, care sunt agenții etiologici dominanți ai complicațiilor infecțioase (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *BNGN*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria spp.*) cu un profil de rezistență la grupele majore de antimicrobieni, dar și germeni gram-pozitivi (*Streptococcus viridians*, *Staphylococcus aureus*), infecție fungică prin *Candida albicans*.

Pe parcurs multiple spitalizări cu pneumonii grave ce necesită tratament antibacterian intravenos și internări în secția Malnutriție din cauza adaosului ponderal deficitar – Malnutriție proteino-energetică gradul III.

Investigații paraclinice

Tabel 1. Nivelul seric al imunoglobulinelor A, M, G

Analize/ Rezultate	IgA mg/dl	Ig G mg/dl	Ig M mg/dl	Ig E mg/dl
09.08.22	0.17	1.46	0.18	-
19.08.22	<0.50	<2.0	0.52	-
22.08.22	0.18	1,61	0.20	-
15.11.22	<0.50	<2,0	0.84	-

Se atestă un nivel foarte scăzut al tuturor claselor de imunoglobuline serice. Până la vârsta de 1 an, nivelul de IgA în normă trebuie să atingă valoarea de 83 mg/dl, IgG are valori în intervalul 232-1411 mg/dl, iar IgM până la 145 mg/dl. În tabelul 1 sunt expuse toate valorile imunoglobulinelor serice din 7 examinări. Astfel, observăm că la copil nivelul seric al IgA variază la valori de 0,17- <50 mg/dl, concentrația IgG este redusă considerabil (1,46-3,40 mg/dl) și valorile IgM au constituit 0,18-0,84 mg/dl.

Tabel 2. Evaluarea hemoleucogramei la copil

Data	Hemoglobina g/L	Eritrocite 10*6/uL	Leucocite 10*9/L	Hematocrit %	Nesegmentate, %	Segmentate, %	Eozinofile %	Limfocite %	Trombocite 10*9/L
21.04.22	220	6,60	22,70	64	7	54	3	28	183
22.04.22	164	5	15,3	48	9	69	0	13	291
24.04.22	157	4,80	28,7	47	8	59	3	20	215
01.05.22	124	3,20	22,60	35,90	4	50	2	41	343
03.05.22	116	3,5	22,40	3,5	13	53	1	23	404
06.05.22	146	3,90	17,60	40,90	3	47	5	35	417
08.05.22	148	4	20,8	40	10	55	1	30	392
13.05.22	106	3	34,7	28,60	14	72	2	6	320
15.05.22	113	2,80	36	28,7	18	40	2	28	
20.05.22	98	2,5	28,7	25,5	1	7	43	21	637
23.05.22	89	2,48	20	25,4	12	21	22	29,3	210

Analizând hemoleucograma în dinamică observăm persistența leucocitozei, care a atins cele mai mari valori până la $40 \times 10^9 /L$, anemiei cu scăderea valorilor hemoglobinei până la 72 g/l, eozinofilie până la 43 %. De asemenea, se atestă nivele scăzute ale limfocitelor, care la vârsta de 7 luni în mod fiziologic ar trebui să predomine asupra neutrofilelor.

Evaluarea sângelui la markeri serologici ai infecției HIV/SIDA, Test-rapid – negativ.

La investigarea infecțiilor TORCH au fost depistați anticorpi de tip IgG la infecția HSV -1, 685 mg/ml ($N < 0,320$), CMV – 266,2 mg/ml ($N < 0,5$), Toxoplasma 23,02 mg/ml ($N < 1$). Anticorpi de tip IgM împotriva infecției HSV, CMV, Toxoplasma, EBV-VCA au fost negativi. Investigarea anticorpilor de tip IgM, IgG, la infecțiile atipice prin *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* - negativ.

Investigații imagistice: CT a toracelui și mediastinului fără contrast se descriu arii în hiperatenuare de tip consolidăție, cu component atelectatic, subsegmentare, localizate în proiecția S2, S3, S6, S7 pe dreapta și în S1/2, S3, S8 pe stînga, unele cu tendința de confluență. Distorsiunea moderată a arhitectonicii anatomice a parenchimului pulmonar bilateral, marcată prin prezența multiplelor benzi, fibrotice subpleurale și paraseptale cu distribuția difuză. *Date imagistice CT sugestive pentru modificări patologice pneumofibrotice în cadrul displaziei bronhopulmonare de grad moderat.*

CT cerebral fără contrast oferă date imagistice CT pentru arie lezională osteolitică în proiecția osului parietal pe dreapta, fără semne de agresivitate (hematom intraosos?). Modificări în cadrul encefalopatiei hipoxico-ischemice perinatale de grad minimal. Lărgirea moderată a spațiilor lichidiene cefalorahidiene intra- și –extra axiale- posibil în cadrul hidrocefaliei externe benigne. Otită medie și mastoidită bilateral.

Radiografiei cutiei toracice la etape evolutive (figura 1): pulmonii hiperaerați, coastele sunt orizontalizate, desenul pulmonar imbogățit, pe dreapta în proiecția S7 se depistează infiltrația pneumonică, sinusurile pleurale libere (fig.1 A). În dinamică, infiltrația pneumonică bazal pe dreapta a crescut după intensitate și dimensiuni. Este îngroșată pleura interlobară, conturul mediastinului și diafragma pe dreapta șters, hili pulmonari sunt lărgiți, omogenizați. Semne sugestive pentru pneumonie bazală pe dreapta (fig.1. B).

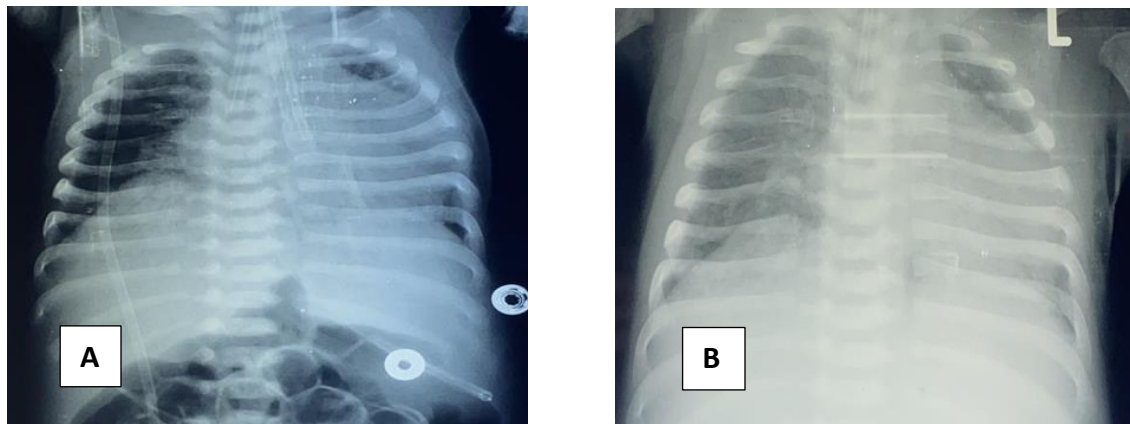


Figura 1. Radiografia cutiei toracice în dinamică la 1,5 luni, 2 luni fără dinamică pozitivă
A. Pneumonie segmentară (S7) pe dreapta. Cardiomegalie marcată.
B. Pneumonie bazală pe dreapta

Ultrasonografia cardiacă M- mode și bidimensională în timp real efectuată la vârsta de 15 zile și la vârsta de 7 luni descrie următoarele modificări: Cavitățile cordului nu-s dilatate, funcția de pompă a miocardului VS în limitele normei. FOP. Insuficiența valvei tricuspide gr. I. Insuficiența valvei pulmonare gr. I.HTP ușoară.

Copilul cu multiple anomalii de dezvoltare. A fost consultat de către următorii specialiști: chirurg, ORL, cardiologului, ortodontului, neurologului, neurochirurgului, urologului, hematologului pediatru, geneticianului, gastrologului, stabilindu-se următorul diagnostic final complex:

Imunodeficiență primară combinată. Sepsis grav. MODS. Bronhopneumonie în focar pe dreapta, evoluție moderată, f. complicată, et. mixtă (*K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *S.aureus*, *BNGN*). IR gr III. Displazie bronhopulmonară de grad moderat. Pneumofibroză bilaterală. Anomalie cardiovasculară înel vascular pe fondalul sindrom Pierre Robin. IC CF II NYHA/Ross. Compresia extrinsecă focalizată a traheei de către trunchiul brahiocefalic. Sindrom plurimalformativ (Defect palatului dur. Microcefalie. MCC FOP). Suspecție la aberație cromosomală. Sindrom Pierre-Robin. Anomalie congenitală vertebrală Th3-vertebra “în fluture”. Hidrocel bilateral. Malnutriție proteic-calorică severă. Hipotonie difuză. Strabism divergent. Retard psiho-motor sever. Sindrom bulbar.

Concluzii

Prin utilizarea criteriilor OMS cu 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare propuse de Jeffrey Modell Foundation se pot diagnostica IDP care evoluează cu procese infecțioase severe, evoluție trenantă. La copilul dat au putut fi apreciate următoarele semne: eșecul creșterii, necesitatea administrării antibioticelor intravenos și spitalizare pentru o infecție; pneumonii severe; infecții otice în primul an de viață, un episod de sepsis, două luni de antibioterapie fără efect. Acestea, împreună cu nivelul scăzut al Ig serice, dar și a investigațiilor imagistice, au fost utile în stabilirea unui diagnostic complex.

Bibliografie

1. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre.
2. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> Accessed 7 Mar 2017.
3. Sewell WA, Khan S, Doré PC. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(2):201-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03126.x. PMID: 16879237; PMCID: PMC1809684
4. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 Mar;5(2):88-95. doi: 10.4168/air.2013.5.2.88. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23450209; PMCID: PMC3579097
5. McCusker, C., Upton, J., & Warrington, R. (2018). Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0290-5 10.1186/s13223-018-0290-5
6. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055. doi: 10.3389/fimmu.2022.900055. PMID: 35634313; PMCID: PMC9136241
7. Bahrami, A., Sayyahfar, S., Soltani, Z., Khodadost, M., Moazzami, B., & Rezaei, N. (2020). Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergologia et Immunopathologia.* doi:10.1016/j.aller.2020.03.005 10.1016/j.aller.2020.03.005

ETIOLOGIA EXUDATULUI BRONȘIC LA COPIII CU MALADII CRONICE BRONHOPULMONARE COMPLICATE CU *ASPERGILUS FUMIGATUS*

Selevestru Rodica^{1,2}, Lungu Maria¹, Dorosevici Nadejda^{1,2}, Marina Ala²,
Ceban Ana², Conica Corina^{1,2}, Șciuca Svetlana^{1,2}

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

Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

² IMSP, Institutul Mamei și Copilului

ETIOLOGY OF THE BRONCHIAL EXUDATE IN CHILDREN WITH CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES COMPLICATED WITH *ASPERGILUS FUMIGATUS*

Aim: Evaluation of the etiology of the bronchial exudate by bacteriological examination in children with chronic bronchopulmonary diseases complicated by *Aspergillus fumigatus* infection.

Material and methods: In the retrospective clinical study, *Aspergillus fumigatus* co-infections with bacterial infections were evaluated in 53 children with chronic bronchopulmonary diseases. The bacteriological analysis was performed by examining the bronchial exudate. The infection with *Aspergillus fumigatus* was evaluated serologically (indirect hemagglutination), immunoenzymatic antigen. Statistically analyzed materials: Microsoft Excel, Epi Info –3.5.

Results: The children in the study were distributed according to the nosological entity, such as with cystic fibrosis (CF) – 27 children (50,9%) and chronic bronchopulmonary diseases – 26 children (49,1%). In the children from the bacteriological study, infections were indentified with: *unspecified gram negative germs (BNGN)* were identified - 2 children (2,3%); *Klebsiella pneumoniae* – 5 children (5,8%); *Ps.aeruginosa*- 16 children (18,6%); *Neisseria spp* - 2 children (2,3%); *Staphylococcus aureus* – 20 children (23,3%); *Streptococcus mitis/oralis* – 1 child (1,2%); *Streptococcus viridans* – 9 children (10,5%), Titer of infection with *Aspergillus fumigatus* in the serum (IgM, IgA, IgG) of 21 children from the study equal to 1/803,8±17,3.

Conclusions: Children with chronic bronchopulmonary diseases, *Aspergillus fumigatus* infection colonizes more frequently with *Ps.aeruginosa* (18,6%); *Staphylococcus aureus* (23,3%); *Streptococcus viridans* (10,5%).

Keywords: chronic bronchopulmonary diseases, bacterial, mycotic infections, children.

Introducere.

Aspergillus fumigatus este o ciupercă filamentoasă saprotrofă și, de asemenea, cel mai răspândit agent patogen fungic din aer la om [2].

Aspergillus fumigatus este un organism fungic comun întâlnit în sputa pacienților cu fibroză chistică [1]. Pacienții cu fibroza chistică sunt de obicei colonizați și/sau infectați cu organisme fungice – *Candida albicans* sau *Aspergillus fumigatus*. Factorii de risc pentru dobândirea de organisme fungice includ coinfecția cu *Pseudomonas aeruginosa*, utilizarea prelungită a antibioticelor orale și inhalatorii și volumul expirator forțat mai mic (FEV) [4].

Diagnosticarea infecțiilor fungice invazive sau cronice este o provocare, în special și la gazda imunocompromisă. Microscopia și cultura rămân standardul de referință pentru identificarea levurilor, dar sunt insensibile [3].

Metodele de serodiagnostic care implică utilizarea galactomananului și β -D-glucanului au sensibilitate și specificitate scăzute. Un test de anticorpi IgG specific *Aspergillus* a arătat o performanță bună și a avut o sensibilitate și reproductibilitate mai bune decât testele convenționale de anticorpi precipitanți. În prezent, anticorpul IgG specific *Aspergillus fumigatus* este cel mai promițător instrument pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare cronice cauzată de *Aspergillus fumigatus* [7]

Căile respiratorii imunodeprimate la copiii cu maladii cronice bronhopulmonare sunt susceptibile la infecții cauzate de o serie de agenți patogeni, ceea ce crește șansa de apariție a interacțiunilor polimicrobiene, inclusiv cu fungi [5].

Scopul lucrării: Evaluarea etiologiei exudatului bronșic prin examen bacteriologic la copiii cu boli bronhopulmonare cronice complicate de infecție cu *Aspergillus fumigatus*.

Material și metode.

Lucrarea științifică a preconizat o cercetare retrospectivă, a copiilor care au fost suspecți și confirmați cu infecția *Aspergillus fumigatus*. Au fost identificați 53 copii cu maladii cronice bronhopulmonare, internați în secția de pneumologie a IMSP IMC. Copii în studiu au fost repartizați după entitatea nosologică, astfel lotul de bază considerat: copii cu fibroză chistică (FC) – 27 copii (50,9%) și maladii cronice bronhopulmonare – 26 copii (49,1%). Analiza bacteriologică a fost efectuată prin cercetarea exudatului bronșic. Studiul a avut la bază analiza rezultatelor investigațiilor imunologice în ser. Aprecierea cantitativă a anticorpilor anti-*Aspergillus fumigatus* (IgM, IgA, IgG) prin metode de hemaglutinare indirectă, antigenul-imunoenzimatic. Rezultatele sunt exprimate sub forma de titru (norma <1/80). Materialele au fost analizate statistic cu programe Microsoft Excel, Epi Info –3,5

Rezultate.

Incidența infecțiilor fungice a crescut alarmant în ultimele decenii [6]. *Aspergillus fumigatus* este frecvent detectat în secrețiile respiratorii atât la adulți, cât și la copii cu fibroza chistică. Odată prezent pe căile respiratorii, *Aspergillus* poate agrava inflamația pulmonară, poate stabili infecții și poate declanșa răspunsuri de hipersensibilitate. Pe baza parametrilor clinici și imunologici, pot fi caracterizate cel puțin 3 fenotipuri ale bolii *Aspergillus* și sunt asociate cu boli pulmonare progresive.

Infecția fungică este predominant care infectează căile respiratorii ale pacienților cu fibroză chistică. Acest organism are un armamentariu de mecanisme de supraviețuire care îi permite să supraviețuiască în căile respiratorii la pacienții cu boala pulmonară cronică. Deoarece colonizarea și infecția cronică cu *Aspergillus fumigatus* sunt asociate cu funcția pulmonară mai redusă, cu morbiditatea și mortalitatea crescute, terapiile care pot preveni infecția ar putea îmbunătăți semnificativ calitatea vieții pacienților cu boala pulmonară cronică [4, 5, 6].

La copiii din studiu bacteriologic au fost identificate infecții cu: germeni gram negativi nespecificați (BNGN) - 2 copii (2,3%); *Klebsiella pneumoniae* – 5 copii (5,8%); *Ps.aeruginosa* - 16 copii (18,6%); *Neisseria spp* - 2 copii (2,3%); *Staphylococcus aureus* – 20 copii (23,3%); *Streptococcus mitis/oralis* – 1 copil (1,2%); *Streptococcus viridans* – 9 copii (10,5%), (figura 2) infecție micotică ca: *Candida albicans* - 19 copii (22,1%); micelii de mușci – 3 copii (3,5%) (figura 1, 2).

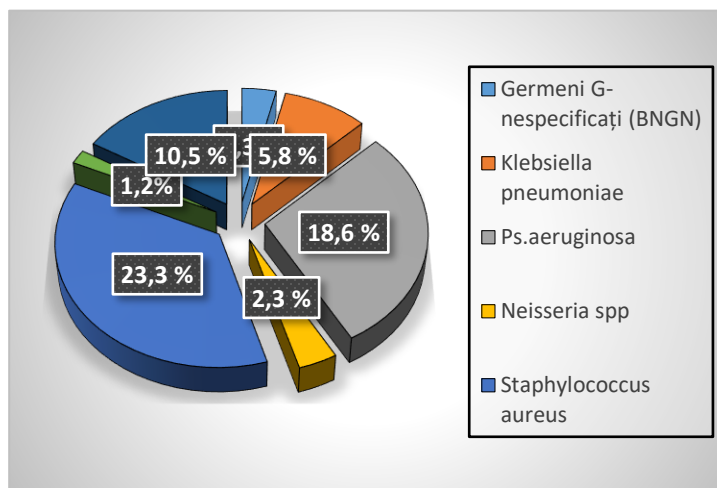


Figura 1. Repartizarea etiologiei infecțiilor bacteriene în exudatul bronșic la copiii cu maladii cronice bronhopulmonare.

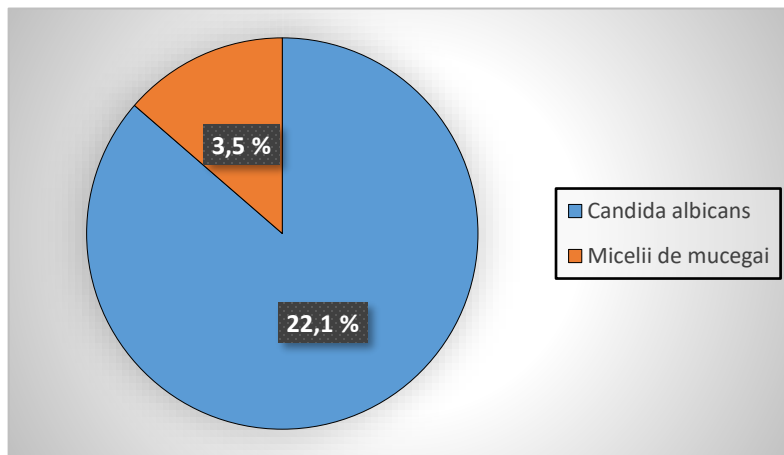


Figura 2. Etiologia infecțiilor micotice în exudatul bronșic la copii cu boli cronice bronhopulmonare.

Titrul infecției cu *Aspergillus fumigatus* din ser (IgM, IgA, IgG) la 21 copii din studiu egal cu $1/803,8 \pm 17,3$. Antigenul galactomannan, care prezintă o semnificație pentru diagnosticul etiologic în aspergiloză, a fost cercetat la 20 copii și testat pozitiv în 25% cazuri.

Concluzii: La copiii cu maladii bronhopulmonare cronice complicate cu infecția *Aspergillus fumigatus* la examenul bacteriologic al exudatului bronșic mai frecvent au fost depistate infecții cu *Ps.aeruginosa* (18,6%), *Staphylococcus aureus* (23,3%), *Str.viridans*(10,5%), *Candida albicans* (22,1%). În plus, screening pre-termen, diagnostic precoce și intervenție, consiliere, alimentație mai bună, exercițiu, menținerea unor factori de mediu externi favorabili, cum ar fi aerul curat și expunerea limitată la potențialele infecții în locuri publice, disponibilitatea sistemelor de asistență medicală cu mai multe specialități ar trebui să contribuie la încetinirea evoluției bolilor pulmonare cronice. Este posibil ca în curând să apară progrese mari în îmbunătățirea sănătății și vieții pacientului

Bibliografie:

1. Aaron, Shawn D et al. "Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study." PloS one vol. 7,4 (2012): e36077. doi:10.1371/journal.pone.0036077
2. Heinekamp, Thorsten et al. "Interference of *Aspergillus fumigatus* with the immune response." Seminars in immunopathology vol. 37,2 (2015): 141-52. doi:10.1007/s00281-014-0465-1
3. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. Clin Microbiol Infect. 2021 Sep;27(9):1230-1241. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.005. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33601011
4. Magee, L. C., Louis, M., Khan, V., Micalo, L., & Chaudary, N. (2021). Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. Infection and drug resistance, 14, 1141–1153. <https://doi.org/10.2147/IDR.S267219>
5. Margalit, Anatte et al. "Bacterial Interactions with *Aspergillus fumigatus* in the Immunocompromised Lung." Microorganisms vol. 9,2 435. 19 Feb. 2021, doi:10.3390/microorganisms9020435
6. Singh, Bharat et al. "Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*." Current protein & peptide science vol. 15,5 (2014): 403-23. doi:10.2174/1389203715666140512120605
7. Takazono, Takahiro, and Koichi Izumikawa. "Recent Advances in Diagnosing Chronic Pulmonary Aspergillosis." Frontiers in microbiology vol. 9 1810. 17 Aug. 2018, doi:10.3389/fmicb.2018.01810



