

# GHID DE MANAGEMENT ÎN MUCOVISCIDOZĂ – (FIBROZA CHISTICĂ)

## *Guide of management in cystic fibrosis*

**Prof. Dr. Ioan Popa<sup>1</sup> (coordonator), Dr. Liviu Pop<sup>1</sup>, Dr. Zagorca Popa<sup>2</sup>,  
Dr. Casandra Cîlț<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și  
Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

*<sup>2</sup>Centrul Național de Mucoviscidoză, Timișoara*

*<sup>3</sup>Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București*

### REZUMAT

Mucoviscidoza sau fibroza chistică este cea mai frecventă afecțiune monogenică autozomal recesivă, cu evoluție cronică progresivă, potențial letală a populației de origine caucaziană. Diagnosticul precoce și tratamentul prompt și corect al bolii reduc morbiditatea și mortalitatea prin complicații instalate timpuriu, asigură o calitate optimă a vieții bolnavului pentru o lungă perioadă de timp și inserția socială a adultului cu mucoviscidoză. În același timp, reduce costurile sociale ale bolii. Referatul a fost elaborat în ideea unui ghid orientativ pentru medicul de familie și specialistul implicat în problematica mucoviscidozei. Sunt prezentate: manifestările clinice tipice și specifice în funcție de vârstă, conduita de diagnostic și managementul bolii, din perspectiva activității în echipă, la copil și adult.

**Cuvinte cheie:** mucoviscidoză, testul sudorii, genotip.

### ABSTRACT

Mucoviscidosis or cystic fibrosis is the most frequent autosomal recessive monogenic disease with chronic progressive evolution, potentially lethal for the population of Caucasian origin. Early diagnosis and appropriate and immediate treatment reduce disease morbidity and mortality through early complications installed, ensuring optimum quality of patient's lives for a long time and a social insertion of adult with cystic fibrosis. At the same time reduce the social costs of the disease. This paperwork was elaborated as a guide for the family doctor and specialist involved in this issue. There are presented: typical clinical manifestations and specific age-based, the guidance of diagnostic and disease management, from the perspective of team work, in child and adult.

**Key words:** cystic fibrosis, sweat test, genotype.

### INTRODUCERE

Mucoviscidoza (MV) sau fibroza chistică este cea mai frecventă afecțiune monogenică autozomal recesivă, cu evoluție cronică progresivă, potențial letală a populației de origine caucaziană.

Clasic, incidența MV la populațiile de origine caucaziacă, este în medie de 1:2000 – 1:2500 nou-născuți, cu o frecvență a heterozigoților de 1 la 25 de persoane.

La ora actuală, speranța de viață și calitatea vieții bolnavului cu MV s-au ameliorat semnificativ, pe de o parte datorită achizițiilor în cunoașterea bolii (descoperirea genei patologice), iar, pe de altă parte, prin standardizarea și perfecționarea continuă a metodologiilor de management al bolii. Astfel, dacă în 1970 media de supraviețuire era de 16 ani în Europa de vest, în 2005, aceasta a ajuns la 32 de ani și se prevede ca pentru

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Ioan Popa, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Piața Eftimie Murgu, Nr. 2, Timișoara

bolnavii născuți la începutul anilor '90, media vârstei de supraviețuire să fie mai mare de 40 de ani.

Gena defectivă este situată pe brațul lung al cromozomului 7, cu o lungime de 250-280 kilobaze, fiind formată din 28 exoni și tot atâția introni. Pentru că este o genă mare, în determinismul bolii sunt implicate foarte multe mutații (alele). Până în acest moment se cunosc peste 1.300 mutații și peste 300 de variante polimorfice. Cea mai frecventă este mutația DF508 (deleția a 3 perechi la nivelul exonului 10, tradusă prin absența fenilalaninei în poziția 508).

## MUCOVISCIDOZA LA COPII

### 1. Diagnostic

Diagnosticul precoce și tratamentul prompt și corect al bolii reduc morbiditatea și mortalitatea prin complicații instalate timpuriu, asigură o calitate optimă a vieții bolnavului pentru o lungă perioadă de timp și inserția socială a adultului cu MV. În același timp, reduce costurile sociale ale bolii.

Clasic, diagnosticul MV pornește de la elementele clinico-anamnestice caracteristice și este confirmat prin testul sudorii.

Manifestări clinice tipice:

- **simptome respiratorii:** tuse, la început intermitentă, iritativă; în timp devine un eveniment zilnic, cu exacerbare nocturnă și dimineața la trezire. Odată cu progresiunea bolii, devine productivă, paroxistică, cu spută abundentă;
- **scaune diareice:** instalate precoce, indiferent de alimentație, cu caracter steatoric, 3-4 /zi, voluminoase, aderente la scutec;
- **faliment al creșterii:** staționare/scădere ponderală, în ciuda unui apetit bun și a unui aport nutrițional corespunzător;

Manifestări clinice în funcție de vârstă:

- **prenatal:** la examenul ecografic se pot observa dilatări ale anselor intestinale, calcificări peritoneale, intestin fetal hiperecogen; la feți cu MV, aceste manifestări se mențin până la naștere, iar la cei neafecțați, dispar înainte de trimestrul III de sarcină;
- **nou-născut și sugar:** ileusul meconial (15% dintre nou-născuți sunt afectați; lipsa diagnosticului duce invariabil la peritonită meconială), faliment al creșterii chiar și în absența steatoreei, icter prelungit cu caracter obstructiv, gustul sărat al sudorii, edemele

hipoproteice, hiponatremie/hipokaliemie și alcaloză metabolică – pseudosindrom de pierdere de sare (sindrom Bartter), sângerări, peteșii (hipoprotrombinemie prin deficit de vitamina K), anemie hemolitică prin deficiență de vitamina E, fontanelă bombată prin deficit de vitamina A, fenomene de wheezing recurent, mâini de spălătoreasă (se observă în timpul băii zilnice a sugarului);

- **copil mic:** fenomene astmatice, polipi nazali, sinuzite recurente, prolaps rectal, dureri abdominale cu caracter cronic (sindrom de obstrucție intestinală distală), fenomene de prostrăție și deshidratare prin șoc de căldură, în anotimpul cald;
- **copil mare și adolescent:** hepatomegalie, hipertensiune portală (prin ciroză biliară) pancreatite recurente (în special la cei cu insuficiență pancreatică), pubertate întârziată, intoleranță la glucoză/diabet zaharat insulino necesitant.

### Modalități de diagnostic

#### Testul sudorii

Testul sudorii rămâne metoda „gold standard” în diagnosticarea bolii. Evaluează concentrația de ioni de clor și sodiu din sudoare.

Elemente de alarmă care impun efectuarea testului sudorii sunt prezentate în tabelul 1.

Valori normale ale electroliților în sudoare: <40 mMol/l; valori pozitive (copii > 60 mMol/l adolescenți și adulți tineri >70 mMol/l); valori echivoce: între 40-60 mMol/l – se repetă obligatoriu și se interpretează în context clinic.

#### Diagnosticul molecular (testul genetic)

Descoperirea locusului genei patologice, a permis introducerea ca metodă de diagnostic a testului genetic. Identificarea ambelor alele patologice constituie confirmarea absolută a diagnosticului.

**Alte teste de diagnostic:** măsurarea diferenței de potențial nazal, dozarea tripsinei imunoreactive.

În concluzie, diagnosticul de MV nu este întotdeauna ușor; de la tabloul clinic complet cu faliment al creșterii și infecții pulmonare repetate, până la formele atipice care evoluează exclusiv cu infertilitate masculină, prin azoospermie obstructivă.

#### Fenotipuri în mucoviscidoză

a) cazuri tipice:

- debut precoce;
- boală respiratorie cronică;
- insuficiență pancreatică;
- infertilitate masculină;
- testul sudorii pozitiv.

Tabelul 1

| Manifestări sino-pulmonare   | Manifestări digestive   | Altele  |
|--|---|---|
| tuse cronică<br>wheezing recurent<br>pneumopatii<br>recidivante<br>hiperinflație precoce și persistentă<br>atelectazie cu caracter fugace și recidivant la nou-născut<br>infecții respiratorii repetate și trenante (în special cu Stafilococ auriu și Pseudomonas)<br>polipoză nazală<br>sinuzite recidivante | ileus meconial<br>icter colestatic neonatal<br>diaree cronică cu steatoree<br>prolaps rectal recidivant<br>vărsături inexplicabile<br>sindrom dureros abdominal recurent (sindrom de obstrucție intestinală distală)<br>pancreatită recurentă<br>ciroză și hipertensiune portală<br>apendice mucoid infiltrat<br>Invaginație intestinală recurentă sau la vârstă necaracteristică | istoric familial de MV<br>frați decedați ca nou-născuți sau sugari, fără diagnostic<br>gustul sărat al sudorii<br>cristale de sare pe tegumente<br>staționare ponderală sau creștere lentă<br>sindrom de pierdere de sare<br>șoc de căldură<br>diateză hemoragică,<br>hipoprotrombinemie neonatală (deficiență de vit. K)<br>edeme (hipoproteinemie)<br>anemie hemolitică (deficiență de vit. E)<br>fontanelă bombată, cecitate nocturnă (deficiență de vit. A)<br>calcificări scrotale<br>azoospermie obstructivă<br>pubertate întârziată<br>hipocratism digital |

b) cazuri care prezintă:

- boală respiratorie cronică;
- insuficiență pancreatică;
- infertilitate masculină;
- testul sudorii pozitiv.

c) cazuri care prezintă:

- boală pulmonară tipică;
- insuficiență pancreatică;
- infertilitate masculină;
- testul sudorii normal.

d) cazuri care prezintă:

- infertilitate masculină prin azoospermie obstructivă.

## 2. Managementul mucoviscidozei la copil

### 2.1. Aparatul respirator

Suferința respiratorie constituie elementul principal în evoluția bolnavului cu MV. Prima manifestare o constituie tusea, la început intermitentă, concordantă cu episoadele infecțioase, ulterior prelungindu-se în timp, cu exacerbare nocturnă și în special dimineața la trezire. În evoluție, tusea devine productivă, paroxistică, cu spută abundentă. Cronicizarea suferinței respiratorii conduce la dezvoltarea și agravarea elementelor clinice tipice pentru pneumopatia cronică obstructivă.

Scopul terapiei suferinței respiratorii este de a limita extinderea leziunilor pulmonare și rădărea exacerbărilor. Componentele terapiei sunt: mobilizarea și eliminarea secrețiilor bronșice (fizioterapie), antibioterapia, terapia antiinflamatorie

### Fizioterapie

Fizioterapia, aplicată consecvent, este cel mai important factor în prevenirea infecției și, alături de antibioterapie, contribuie la eradicarea acesteia. Fizioterapia trebuie inclusă în mod obligatoriu în programul de management al oricărui bolnav cu MV. Ea trebuie începută imediat după ce s-a pus diagnosticul și trebuie efectuată zilnic, atât în absența, cât și în prezența exacerbărilor infecțioase, când numărul ședințelor crește.

Tehnicile de fizioterapie se vor alege în funcție de: vârsta bolnavului, statusul clinico-evolutiv, complianța și preferințele bolnavului, experiența fizioterapeutului, nivelul socio-economic și cultural al familiei. Fizioterapia bolnavului cu MV cuprinde: *tehnici de clearance respirator, exerciții fizice, terapie inhalatorie (aerosoloterapie).*

#### Tehnici de clearance a căilor respiratorii

##### 1. Tehnici convenționale

a) Ciclul Activ al Tehnicilor Respiratorii (CATR)

Mobilizează și elimină secrețiile bronșice în exces. Componentele acestuia sunt: controlul respirației, exercițiile de expansiune toracică, tehnica expirului forțat. Regimul este flexibil, adaptat fiecărui bolnav în parte, putând să varieze de la o zi la alta.

##### b) Drenajul Autogen – DA

Se poate efectua în poziție șezând sau culcat, cuprinzând: inspirul la diferite volume pulmonare (joase, mijlocii sau înalte), apneea postinspiratorie și expirul dozat.

##### c) Drenajul Autogen Modificat – DAM

Implică două momente:

- pasiv: inițial un flux aerian rapid, fără utilizarea mușchilor respiratori;
- activ: flux aerian încetinit la sfârșitul expirului, cu suportul atent al mușchilor respiratori.

d) Presiunea Expiratorie Pozitivă – PEP

Sistemul PEP este format dintr-o mască și o valvă unidirecțională la care pot fi atașați rezistori pentru expir de diferite dimensiuni. Între valvă și rezistori se poate atașa un manometru pentru determinarea nivelului corect al PEP. Diametrul rezistorului utilizat în tratament se determină pentru fiecare bolnav în parte în scopul obținerii unei PEP stabile, în mijlocul perioadei de expir. În ultimul timp se folosește sistemul PEP I care favorizează adunarea secrețiilor, facilitând astfel curățirea plămânilor și prevenirea colapsului bronhial.

e) Presiunea Expiratorie Pozitivă Înaltă – PEPI

Presupune manevre de expir forțat împotriva rezistorului măștii de PEP. Asemănător tehnicii PEP, poate fi folosită la bolnavii cu MV sau la alte boli respiratorii cronice cu secreții bronșice excesive.

f) PEP oscilantă (flutter terapia)

- Flutter-terapia încearcă să combine tehnica PEP și terapia prin oscilații orale de înaltă frecvență. Se realizează printr-un dispozitiv de buzunar (Flutter VRP1) care generează o presiune pozitivă oscilantă, controlată, producând întreruperi ale fluxului expirator în momentul când se respiră prin el.
- RC-Cornet este un instrument modern utilizat în fizioterapia MV și a altor afecțiuni pulmonare cronice: emfizem, bronșiectazii, BPOC, bronșită tabagică etc.

g) Drenajul postural și percuția

- Drenajul postural constă în așezarea bolnavului într-o poziție care să permită gravitației să ajute la drenajul mucusului dinspre periferie spre centrul plămânului. De obicei se folosesc între 6 și 12 poziții de drenaj, în funcție de lobul sau segmentul care trebuie drenat. Fiecare bolnav necesită un program individual, care poate fi modificat odată cu progresia bolii sau schimbarea simptomelor. Toate pozițiile pot fi modificate dacă sunt rău tolerate sau produc unele inconveniente.
- Percuția se utilizează ca și adjuvant al drenajului postural și se va efectua pentru 3-10 minute pentru fiecare poziție.

2. *Alte metode de clearance:* hiperinflația manuală, vibrațiile toracice, compresiunile toracice, tusea asistată, sucțiunea (aspirația).

3. *Tehnici noi de clearance:* terapia prin oscilații orale de înaltă frecvență, dispozitivul Jamil, terapia prin compresiune toracică de înaltă frecvență.

### Contraindicațiile tehnicilor de clearance

Cele mai importante contraindicații sunt: diateze hemoragice, tulburări de ritm cardiac, afecțiuni ale peretelui toracic (traumatisme, infecții, neoplasm, risc de fracturi costale).

### Exercițiile fizice

Exercițiile fizice constituie o parte esențială în fizioterapia bolnavului cu MV alături de TCR și aerosoloterapie. Obiectivele exercițiilor fizice: menținerea unei bune condiții fizice, menținerea forței musculare adecvate, menținerea unei bune mobilități. Exercițiile fizice se pot realiza ca parte a terapiei de clearance a căilor respiratorii sau în asociere cu TCR.

### Terapia inhalatorie (Aerosoloterapia)

Aerosoloterapia reprezintă o metodă importantă de administrare a medicamentelor în MV: antibiotice, mucolitice (alfa dornaza – Pulmozyme), corticoizi, bronhodilatatoare.

### Antibioterapie

Principalele obiective ale antibioterapiei în MV sunt prevenirea, eradicarea și controlul infecției respiratorii cu diferiți germeni, în particular: infecția pulmonară și endobronșică cu Stafilococ auriu coagulază pozitiv, Hemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia.

Principii generale de antibioterapie: tratament agresiv de la început, doze administrate mai mari decât în alte afecțiuni, tratament ghidat în funcție de severitatea simptomatologiei și germenul izolat (a se utiliza antibiotice recomandate de grupurile internaționale de lucru), cure prelungite de 3-4 săptămâni; obligatoriu în momentele de exacerbare se începe cu tratament intravenos, asocierea antibioticelor în aerosoli.

### Tratamentul infecției cu Stafilococ auriu coagulază pozitiv

Este primul germen patogen care infectează plămânii copilului cu MV.

### Terapia profilactică

Consensul actual vizează tratamentul profilactic al tuturor sugarilor diagnosticați. Se poate face cu:

- Flucloxacilină (50 mg/kg corp/zi), administrată până la 2 ani de viață, când se întrerupe, dacă nu s-a produs suprainfecția (nu este încă înregistrată în România);
- alternative la flucloxacilină: augmentin, eritromicină, azitromicină.

### Terapia infecției

Izolarea Stafilococului în ciuda unei profilaxii corecte cu flucloxacilină:

- Creșterea dozei la 100 mg/kg corp/zi și asocierea unui alt antibiotic antistafilococic (fusidat de sodiu, azitromicină/eritromicină, clindamicină, rifampicină) pe o perioadă de 14 zile.

- Se verifică culturile după 14 zile, continuându-se terapia profilactică, dacă cultura este negativă. Dacă cultura se menține pozitivă, se continuă aceeași asociere încă 4 săptămâni.
- La cei care nu s-au sterilizat, înainte de a accepta o infecție permanentă, se inițiază tratament intravenos cu două antibiotice (flucloxacilină sau teicoplanin + gentamicină sau clindamicină) 14-21 de zile.

Exacerbarera infecției cu Stafilococ auriu coagulează pozitiv:

- tratament intravenos cu o cefalosporină de ultimă generație (ceftriaxonă) + un aminoglicozid sau vancomicină 14-21 de zile.

#### **Tratamentul infecției cu Haemophilus influenzae**

- la bolnav asimptomatic, dar cu cultură pozitivă: antibiotice administrate oral în cure de 7-14 zile: amoxicilină, augmentin, cefalosporine;
- la bolnav simptomatic, cu infecție persistentă se administrează intravenos cefalosporine.

#### **Tratamentul infecției cu Pseudomonas aeruginosa**

De identificarea precoce și tratamentul profilactic al infecției cronice cu Pseudomonas aeruginosa depinde în mare măsură calitatea vieții bolnavului cu MV și rata de supraviețuire a acestuia.

*Infecție recentă* (prima cultură pozitivă)

3 săptămâni: ciprofloxacina oral + colimicină în aerosoli; se efectuează cultură de control:

- cultură negativă → se continuă exclusiv cu colimicină în aerosoli 3 luni
- cultură pozitivă → aceeași asociere încă 3 săptămâni

↓

cultură

- cultură negativă → se continuă exclusiv cu colimicină în aerosoli 3 luni
- cultură pozitivă → antibiotic intravenos (ceftazidim, tobramicină) 14 zile + colimicină în aerosoli cel puțin 3 luni

*Infecție cronică*

Se consideră infecție cronică după 6 luni de culturi pozitive sau în momentul în care au apărut anticorpii antipseudomonas.

- se continuă terapia inhalatorie cu colimicină sau se va înlocui cu tobramicină (eventual preparatul TOBI, special sintetizat pentru administrare în aerosoli; nu este încă înregistrat în România); se asociază 2 antibiotice cu spectru anti Pseudomonas, administrate intravenos, în cure de 14-21 de zile, la interval de 3 luni.
- episoade minore de exacerbare a infecției, între 2 cure de antibiotice: se administrează ciprofloxacina, 14 zile.

- episoade severe de exacerbare, între 2 cure de antibiotice: se administrează preparate antipseudomonas intravenos în asociere.

#### **Tratamentul infecției cu complexul Burkholderia cepacia**

Cele mai multe genuri din complexul Burkholderia sunt rezistente genetic la antibiotice antipseudomonas. Terapia antimicrobiană ar putea fi condusă în funcție de sensibilitatea in vitro. Nu există consensuri în ceea ce privește tratamentul acestei infecții.

Pentru exacerbări se recomandă utilizarea combinației de 2 sau 3 antibiotice cum ar fi:

- chinolone + betalactamine sau carbapeneme;
- cloramfenicol + minocieline;
- cloramfenicol + ceftazidim.

Foarte importante sunt măsurile de igienă din serviciile de MV pentru a evita infecțiile încrucișate între pacienți.

#### **Tratamentul infecției cu Stafilococ auriu meticilino-rezistent**

- bolnav cronic infectat, în afara exacerbarilor: terapie inhalatorie cu aminoglicozide + terapie orală în funcție de antibiogramă
- episoade de exacerbare: se administrează i.v. vancomicină, teicoplanin, linezolid (*atenție la toxicitate*)

#### **Aspergiloza bronhopulmonară alergică**

Este considerată o complicație a suferinței respiratorii. Reprezintă un răspuns alergic al epitelului bronșic la infecția cu Aspergillus fumigatus.

- corticoterapie orală (Prednison 0,5-1 mg/kgcorp/zi) cel puțin 14 zile. Dacă semnele clinice, funcționale și radiologice se ameliorează, se continuă cu aceeași doză, în administrare alternativă 2-3 luni. *Nivelul seric de IgE este un marker util în monitorizarea tratamentului;*
- antifungice: nu există un consens general privind terapia antifungică. Medicamentele care și-au dovedit oarecum eficacitatea sunt: itraconazol oral (în suspensie), voriconazol oral sau intravenos, amphotericină B în aerosoli.

#### **Alți germeni implicați**

Există un număr de microorganisme care pot fi considerate patogene atunci când sunt izolate din căile respiratorii ale bolnavului cu MV:

- Stenotrophomonas maltophilia;
- Alcaligenes faecalis;
- Achromobacter xyloxidans;
- Micobacterii netuberculoase.

#### **Terapia antiinflamatoare**

Inflamația de la nivelul aparatului respirator apare la scurt timp după naștere, fiind responsabilă de distrucția parenchimului pulmonar. Din acest

motiv, terapia antiinflamatorie, la ora actuală, are un rol bine stabilit în schema de tratament.

Corticoterapia:

- beneficiu indubitabil în tratamentul ABPA (în administrare orală);
- în administrare inhalatorie, cu rezultate bune la cei care prezintă asociat și astm bronșic, dar stabilirea unor doze clare pentru suferința pulmonară din MV nu au fost încă stabilite.

Ibuprofen: inhibă migrarea și activarea neutrofilelor. Doza terapeutică este importantă (trebuie ajustată în funcție de nivelul seric). Dozele mici pot avea efecte pro-inflamatorii, determinând creșterea influxului de neutrofile.

Acizii grași esențiali (cu rol antiinflamator): acizi grași omega 3 (vezi managementul nutrițional).

### Transplantul pulmonar

Începând cu anul 1985, transplantul pulmonar a devenit o opțiune pentru unii bolnavi cu MV. Majoritatea centrelor preferă astăzi transplantul bilateral secvențial care are avantajul păstrării propriei inimi. Decizia asupra necesității transplantului trebuie luată cu aproximativ 2 ani înaintea operației, pentru ca medicul să aibă suficient timp pentru evaluarea pacientului la centrul de transplant și pentru confirmarea existenței donorului.

## 2.2. Suferința pancreatică

### Insuficiența pancreatică (IP)

Se manifestă la 85-90% dintre bolnavii MV și la 99% dintre homozigoșii pentru  $\Delta F508$ . Manifestarea clinică majoră este diareea cronică cu steatoree, consecințele fiind: falimentul creșterii, deficit de vitamine liposolubile, prolaps rectal.

#### Pancreatita

Este rară, dar ca entitate bine recunoscută, apare mai ales la cei cu insuficiență pancreatică. Se manifestă cu dureri abdominale, vărsături, creșterea amilazelor serice (neobligatoriu). Este mai frecventă la copii și la adolescenți, devenind foarte rară la adult, odată ce pancreasul rezidual funcțional se fibrozează.

#### Calculi pancreatici, chiste și pseudochiste pancreatice

Tratamentul insuficienței pancreatice se bazează pe aportul substitutiv de enzime pancreatice. Dozele de enzime nu sunt bine standardizate, doza corectă fiind cea cu care se corectează steatoreea, dispar durerile abdominale, scade numărul și volumul scaunelor. O cantitate mai mare de enzime poate fi necesară la mesele mai bogate în grăsimi sau dacă scaunele rămân frecvente, deschise la culoare și uleioase. La unii bolnavi, în ciuda unui aport crescut de enzime pancreatice, scaunele nu sunt perfect normale.

**La sugari** se folosesc minimicrosfere (kreon 10.000 UI), doza inițială fiind de 1/4-1/3 din capsulă, pentru fiecare 120 ml lapte (aproximativ 500-700 UI/kg corp/masă). Se administrează cu lingurița înainte de masă, amestecându-se enzimele cu o cantitate mică din aliment. Nu se adaugă enzimele în biberonul cu lapte sau în întreaga cantitate de mâncare.

**La copilul sub 5-6 ani** se administrează conținutul capsulei într-o cantitate mică de lichid înaintea meselor sau golite direct în gură. Este important ca granulele să nu fie fărâmițate sau mestecate. Doza necesară este de 2000-2500 UI/kgcorp/masă la mesele principale și 1000-1500 UI/kg corp/masă la gustări.

**La copilul peste 6 ani** capsulele se înghit întregi, cu respectarea aceluiași recomandări.

### Notă

*În ultimii ani se discută riscul colonopatiei fibrozante, în relație cu cantitățile foarte mari de enzime. De aceea se recomandă ca dozele maxime să nu depășească 10.000 UI lipaze/kg corp/zi (una capsulă Kreon de 10.000 UI conține 2500-3300 UI lipaze).*

Alimente care nu necesită enzime: fructe, exceptând avocado, vegetale, cu excepția cartofilor, fasolii, măslinelor, zahăr, gem, miere, siropuri, suc de fructe, șerbet, peltea de fructe, produse speciale, cum ar fi glucoză pulbere.

## 2.3. Managementul nutrițional

Statusul nutrițional bun reprezintă un factor predictiv semnificativ al supraviețuirii bolnavilor cu MV. Există o corelație strânsă între greutatea corporală și funcția pulmonară; aproape toți bolnavii din faza terminală prezintă o malnutriție severă. Acest fapt sugerează că un management nutrițional corect reprezintă un beneficiu pentru bolnavul cu MV. Malabsorbția se caracterizează prin scaune moi, deschise la culoare, grăsoase, rău mirositoare. Poate debuta precoce, încă din perioada neonatală, ducând la faliment sever al creșterii. Fără tratament de substituție enzimatică, malabsorbția grăsimilor și a nitrogenului este severă, cea a hidraților de carbon fiind minimă.

Chiar și atunci când semnele clinice par să fie controlate, mulți dintre bolnavi mai prezintă un grad important de malabsorbție lipidică. Astfel, controlul simptomatologiei gastro-intestinale nu înseamnă întotdeauna și un control al malabsorbției.

Factori răspunzători pentru malabsorbție: deficitul enzimelor pancreatice, deficitul de bicarbonat secundar leziunilor pancreatice, având ca rezultat reducerea eficienței enzimelor pancreatice, pertur-

barea absorbției și transportului acizilor grași cu lanț lung, motilitatea alterată, anomalii structurale după intervenții chirurgicale pentru ileus meconial.

Diagnosticul odată pus, se impune o strictă supraveghere din partea specialistului dietetician:

- în primele 12 luni după diagnostic, cel puțin o dată pe lună;
- după aceea, cel puțin o dată la trei luni;
- frecvența controalelor clinice depinde de statusul clinic, controlul malabsorbției și curba ponderală.
- pacienții care primesc o dietă specială (vegetarianii, de exemplu) vor fi monitorizați mai atent.

#### 2.4. Suferința hepatobiliară

Îmbunătățirile aduse în îngrijirea pacienților cu mucoviscidoză au ameliorat rata de supraviețuire până după 30 de ani. Odată cu creșterea speranței de viață la acești pacienți, a devenit cert că afectarea hepatobiliară asociată mucoviscidozei este o complicație serioasă și frecventă ce poate afecta calitatea vieții pacienților.

La majoritatea pacienților, implicarea hepatobiliară devine clinic aparentă după prima decadă de viață.

Debutul este de cele mai multe ori subclinic, decompensarea hepatică tradusă prin icter, ascită, encefalopatie, sindromul hepatopriv apărând după o perioadă lungă de evoluție.

Manifestările hepatobiliare din MV:

- La nivelul ficatului: icter prelungit (obstructiv) la nou-născut (sindrom de bilă groasă), ciroză biliară focală (constituie leziunea hepatică specifică din MV), ciroza biliară multifocală: secundară leziunilor de ciroză biliară focală, hepatopatie cronică, steatoză hepatică.
- La nivelul veziculei biliare: litiază biliară, cu o frecvență de 1-10%, putându-se complica cu: colică biliară, colecistită, obstrucție biliară, microveziculă.

#### Tratament

Boala hepatobiliară necomplicată:

- ac. ursodeoxicolic (ursofalk, 15-20 mg/kg corp/zi): ca principiu, se administrează în cazul evidențierii suferinței hepatobiliare clinic și/sau biologic; are rol important în prevenirea cirozei biliare focale.
- vit. K: se administrează de rutină în cazul instalării suferinței hepatice, în funcție de valoarea timpului de protrombină.
- alte hepatotrope: fără a exista dovezi clare privind eficiența, se pot administra ca adjuvante, în funcție de experiența specialistului.

Boala hepatobiliară complicată (hipertensiune portală, hipersplenism, colecistită etc.): terapia este

similară cu alte afecțiuni hepatice care evoluează cu complicații similare.

Transplantul hepatic: există deja o experiență legată de efectuarea transplantului hepatic la bolnavul cu MV (scorul Noble-Jamieson).

#### 2.5. Diabetul zaharat asociat mucoviscidozei (DZAMV)

Scăderea toleranței la glucoză este frecventă la bolnavii cu MV (o medie de 40%). Prevalența DZAMV este de 2,5 până la 12%, fiind în creștere, odată cu prelungirea speranței de viață. DZAMV reprezintă o entitate distinctă față de diabetul tip 1 și 2, dar având caracteristici din ambele tipuri de diabet. Este mai frecvent la homoziții DF508 și la sexul feminin. Dezvoltarea DZAMV se asociază cu un declin al funcției pulmonare mai sever față de bolnavii de MV, care nu au diabet asociat. De asemenea, starea nutrițională este mai precară la acești bolnavi și supraviețuirea mai scurtă. Debutul poate fi precipitat de corticoterapie sau de introducerea alimentației enterale nocturne.

Principii de tratament: menținerea glicemiei în parametri normali, menținerea unui status nutrițional adecvat, menținerea unei funcții pulmonare normale, prevenirea complicațiilor pe termen lung, evitarea efectelor secundare tratamentului, ajustarea insulinoterapiei (în timpul infecțiilor, în timpul alimentației parenterale, după transplant pulmonar).

Tratamentul substitutiv cu insulină reprezintă obținerea terapeutică principală, dozele și strategia terapeutică fiind stabilite prin colaborare cu specialistul diabetolog. În ce privește dieta, nu sunt valabile recomandările specifice diabetului 1 și 2 (cantități scăzute de lipide și carbohidrați și dietă bogată în fibre). Caracteristic este faptul că dozele de insulină se adaptează la dietă, respectiv cantitatea de glucide și nu invers (specific diabetului tip 1 și 2).

#### 2.6. Suferința gastrointestinală

*Simptome gastrointestinale:* diareea asociată MV, durerea abdominală cronică, flatulența, constipația.

#### Complicații

*Glandele salivare:* sialolitiază: este rară; nu presupune în general un tratament specific.

*Refluxul gastroesofagian.* Este destul de frecvent. Poate fi exacerbă de suferința respiratorie, de fizioterapie sau de o suferință propriu-zisă a stomacului (gastrită, ulcer).

*Tratament:* postură în poziție verticală după masă, prokinetice (metoclopramid), inhibitori ai secreției clorhidropeptice (omeprazol, ranitidină).

*Gastrita, boala ulceroasă.* Sunt corelate în general cu infecția cu *Helicobacter pylori*.

*Ileusul meconial.* Este prezent la 15% dintre nou-născuți, mai frecvent la cei homozigoți (F508). Reprezintă o complicație clasică, în relație cu diagnosticul de MV la nou-născut (98%).

*Sindromul de obstrucție intestinală distală (SOID).* Reprezintă urmarea acumulării de masă mucofecaloidă lipicioasă în ileonul terminal și în cec, aderentă la peretele intestinal, uneori putându-se calcifica. Cauza este neclară; se poate asocia deshidratării, febrei, reducerii suplimentelor enzimice, bolii hepatice sau utilizării de medicamente cu efect antiperistaltic (opiacee, anticolinergice). Poate complica o constipație.

*Apendicita* are o incidență mai crescută față de indivizii fără MV.

*Prolapsul rectal.* Se asociază steatoreei și bolii pulmonare din cauza creșterii presiunii intraabdominale, secundare tusei. Este frecvent în cazul dozelor inadecvate de enzime pancreatice.

*Colonopatia fibrozantă.* Entitate tradusă prin strictură a colonului ascendent, a fost descrisă pentru prima dată în 1994, fiind caracteristică pentru MV. În etiologia bolii au fost incriminate dozele excesiv de mari de enzime pancreatice (în special lipaze). Simptomele inițiale pot fi similare cu cele din SOID. Diagnosticul se pune prin clismă de contrast.

## 2.7. Afectarea osteoarticulară și vasculita

### *Manifestări osteoarticulare*

Osteoartropatia hipertrofică pulmonară. Afectează peste 6% dintre bolnavi, este mai rară la copiii mici, fiind mai frecventă la sexul masculin (2:1). Se manifestă prin: hipocratism digital, durere/tumefacție, de obicei simetrică a articulațiilor și a segmentelor distale ale oaselor lungi, periostită a segmentelor distale ale oaselor lungi.

*Artrita din mucoviscidoză.* Afectează peste 8,5% dintre bolnavi, putând apărea în orice moment evolutiv, după perioada de sugar. Sunt implicate mecanisme imunologice posibil legate de infecția cronică cu *Pseudomonas*. Debutază brusc, cu durere, tumefacție și uneori cu febră la un pacient care a avut o evoluție relativ bună. Poate fi asociată cu un rash maculopapular, eritem nodos și ocazional rash vasculitic. Nu se asociază cu exacerbările sau cu deteriorarea funcției pulmonare. Poate fi mono- sau poliarticulară, afectând articulațiile mari și mici, fiind însă mai frecvente la genunchi, gleznă, articulația mâinii, cot și umăr.

Se impune repaus la pat și tratament antiinflamator nesteroidian (ibuprofen).

### *Vasculita*

Este rară, cauzele fiind neclare, dar se discută reacția de hipersensibilitate la antigene specifice

sau diverse medicamente. Se poate asocia cu deteriorarea funcției pulmonare. Apare după vârsta de 9 ani, afectează mai frecvent gambele și se poate asocia cu artropatia. Se manifestă sub forma unui rash purpuric. Afectează și alte organe în afara tegumentelor, putând fi fatală în anumite situații (afectare cerebrală). Tratamentul susținut al bolii pulmonare poate remite rash-ul cutanat. În cazul afectării altor organe sau țesuturi se impune corticoterapia.

## 2.8. Creșterea, pubertatea, fertilitatea

### *Greutatea și lungimea*

Trebuie atent monitorizate, cu ocazia fiecărei vizite clinice, folosindu-se aceleași metode, preferabil de către același observator, pentru a minimaliza erorile.

Elemente de alarmă în aprecierea retardului de creștere:

- copil sub 5 ani: scădere cu o percentilă, pe o perioadă de 12-18 luni, necesită un plus de atenție, o scădere cu două percentile necesită o reevaluare imediată;
- copii între 5 și 10 ani: scăderea cu o percentilă presupune evaluare imediată;
- la orice vârstă: mai puțin față de media înălțimii evaluate prin culoarul de creștere.

Atitudinea în fața retardului de creștere: reevaluare atentă a managementului nutrițional, evaluarea statusului respirator, excluderea diabetului zaharat asociat MV, excluderea comorbidităților care pot conduce la faliment al creșterii (boală celiacă).

### *Pubertatea*

Elemente de alarmă în aprecierea retardului pubertar: lipsa semnelor pubertare la ambele sexe, în jurul vârstei de 14 ani, discordanță în dezvoltarea semnelor pubertare: stadiul Tanner, volumul testicular și viteza creșterii pentru băieți, păr pubian și axilar și viteza creșterii la fete.

### *Atitudinea în fața retardului pubertar*

Există diferențe de opinie privind abordarea terapeutică a retardului pubertar. În funcție de percepția fiecărui bolnav în parte, intră în discuție posibilitatea tratamentului hormonal. De reținut este faptul că inducerea prea rapidă a pubertății poate conduce la limitarea creșterii, printr-o maturație scheletală prea rapidă, sau o discordanță între dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare.

### *Fertilitatea*

La sexul feminin, aparatul reproductiv este normal dezvoltat din punct de vedere anatomic și funcțional. Mucusul cervical, cu un conținut redus în apă, poate împiedica ascensiunea sperma-



tozoizilor, suferința pulmonară cronică poate întârzia menarha, iar la nivelul ovarelor se pot observa microscopic multiple chiste foliculare. Cu toate acestea, femeia cu MV poate rămâne gravidă și poate duce sarcina la termen, cu naștere normală. Contraceptivele nu sunt contraindicate.

La sexul masculin, sterilitatea prin azospermie obstructivă este prezentă la 98% dintre cazuri. Spermatoogeneza este normală, putându-se recolta spermă prin aspirație de la capătul proximal al epididimului sau prin puncție testiculară, în eventualitatea unei fertilizări „in vitro”. Activitatea sexuală este normală.

### 2.9. Aspecte psiho-sociale

A trăi cu o boală cronică creează un stres imens, atât pentru bolnav, cât și pentru familia lui. Sănătatea fizică și cea psihică sunt interdependente, iar aspectele psihologice nu trebuie neglijate. Astfel, strategiile de adaptare ale bolnavului și ale familiei sale la boală, complianța/non-complianța la tratament, precum și situațiile particulare de stres sunt principalele coordonate psihologice de care trebuie să ținem cont într-o analiză a evoluției în timp a bolnavului cu MV.

Strategii pozitive de adaptare:

- încorporarea tratamentului în programul zilnic, devenind astfel o obișnuință, reduce impactul bolii;
- filtrarea informațiilor și folosirea cu prioritate a acelor care sunt potrivite circumstanțelor din mediul de viață al bolnavului;
- înțelegerea și acceptarea bolii de către pacient și familia acestuia permite o viață relativ normală, în condițiile efectuării corecte și complete a tratamentului.

Situații particulare generatoare de stres și non-complianță:

- neînțelegerea necesității tratamentului; bolnavul va fi în permanență educat de către echipa de specialitate în privința bolii sale.
- revoltele adolescente de tipul „de ce eu?“, negarea bolii și respingerea tratamentului sunt frecvente la vârsta adolescenței.
- frica de viitor și de a crește mari; sunt copii care refuză să facă singuri tratamentul din dorința de a rămâne mici, deci dependenți de părinții care le oferă supraprotecție.

Copiii vor beneficia de evaluare psihologică și de consiliere individuală și/sau de grup, iar în cazurile care prezintă tulburări comportamentale grave se va putea apela la serviciile psihiatrului. Intervenția psihologului va ajuta bolnavul și familia lui să-și formeze strategii pozitive de adaptare (înțelegerea și acceptarea bolii, includerea tratamentului în cadrul programului obișnuit de zi cu zi) și să le evite pe cele negative (negarea bolii, refuzul tratamentului).

### 2.10. Îngrijiri terminale

Este trist, dar un fapt adevărat, că în ciuda unor îngrijiri medicale corecte, MV rămâne o condiție limitantă a vieții. Faza terminală se caracterizează prin creșterea frecvenței și a severității exacerbărilor pulmonare, bolnavul devine dependent de oxigen, se constată un declin sever al funcției pulmonare. Anticiparea acestei faze precum și durata ei sunt greu de stabilit.

## 3. DISPENSARIZARE

**Dispensarizare** (pacientul aflat în evidență cu stare clinică „controlată“)

Centrul local (policlinică, cabinet specializat) → lunar (cazurile nou diagnosticate sau bolnavii cu stare clinică generală alterată vor fi examinați mai frecvent): examinare fizică de rutină, greutate, indici antropometrici, oximetrie ( $\pm$ ), probe ventilometrice, cultură din spută.

Centrul regional → 1-3 luni (bolnavii cu fenotipuri ușoare sau atipice pot fi examinați mai rar): examen clinic complet, evaluarea atentă a stării de nutriție, probe ventilometrice, cultură din spută, verificarea medicației și a tehnicilor de fizioterapie.

**Notă:** în centrele regionale cu experiență și cu posibilități tehnice, se adaugă investigațiile anuale de la nivelul centrului național.

Centrul național → anual: istoricul evenimentelor medicale din întregul an, examinare clinică completă, evaluarea tehnicilor de fizioterapie + evaluarea eficienței aerosoloterapiei, evaluarea completă a funcției pulmonare (spirometrie + pletismografie; test bronhodilatator; testul la efort), evaluarea nutrițională și a aportului de enzime, consult psihologic, investigații biologice uzuale (atenție – TTGO la toți copiii peste 10 ani), IgE totale și specifice pentru *Aspergillus*, test genetic, inclusiv pentru diagnosticul heterozigoților din familie (părinți, frați), cultură din spută, investigații imagistice, radiografie cardiopulmonară, CT/HRCT, ECG, ecografie abdominală + Doppler color pentru sistemul port, osteodensitometrie.

## 4. IMUNIZĂRILE CURENTE ÎN MANAGEMENTUL BOLNAVULUI CU MUCOVISCIDOZĂ

Medicul de familie este cel care realizează programul de imunizări la bolnavul cu MV. Nu există recomandări speciale, bolnavii de MV trebuie să beneficieze de toate vaccinările, conform calendarului național. Pe lângă vaccinurile cuprinse în programul național, sunt recomandate în plus ur-

mătoarele vaccinuri: hepatita A, varicelă, virusul gripal, pneumococ, virusul sincițial respirator (VRS). În ce privește infecția cu *Pseudomonas aeruginosa*, până în acest moment există trialuri clinice, în faza a III-a privind eficiența vaccinului conjugat poli-valent. Rezultatele sunt promițătoare.

## 5. ORGANIZAREA REȚELEI DE MUCOVISCIDOZĂ PENTRU COPII ÎN ROMÂNIA

În anul 2006, prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 247 din 16 martie, s-a oficializat Centrul de Mucoviscidoză din Timișoara ca Centru Național de Mucoviscidoză și s-au înființat 7 centre regionale (Brașov, București, Cluj-Napoca, Constanța, Craiova, Iași, Timișoara).

**Notă:** Centrul de Mucoviscidoză Timișoara are și calitatea de centru regional pentru județele arondate respective.

### Unde sunt îndrumați copiii cu suspiciunea de mucoviscidoză?

Vor fi îndrumați către centrele medicale care dispun de aparate electronice pentru testul sudorii, ce permit diagnosticul inclusiv la nou-născut.

### Organizarea asistenței copiilor cu mucoviscidoză

1. *Serviciile locale* (medic de familie, specialist ambulatoriu de specialitate/spital județean).

Vor lua în evidență bolnavii diagnosticați prin testul sudorii și îi vor dispensariza după recomandările centrelor regionale și ale centrului național.

#### 2. Centrele regionale

Stabilesc schema de management a bolnavilor, în acord cu Normele Tehnice acceptate la nivel național, asigură dispensarizarea acestora. La aceste centre vor fi îndrumați de asemenea și copiii cu testul sudorii suspect sau normal, dar care au un tablou clinic sugestiv, iar investigațiile efectuate nu au precizat un alt diagnostic.

Mențin legătura cu serviciile și responsabilitățile locale.

Vor raporta cazurile diagnosticate către centrul național (pe baza fișei de înregistrare din Normele Tehnice).

#### 3. Centrul Național de Mucoviscidoză

Asigură coordonarea activității de management al MV la nivel național.

Coordonează derularea Programului Național de Sănătate pentru mucoviscidoză (Coordonator Tehnic Național: Prof. Dr. Ioan Popa).

Activitate de centru regional pentru județele arondate.

Evaluări anuale ale bolnavilor prin colaborare cu centrele regionale.

Asigură legătura cu departamentele specifice din Ministerul Sănătății.

### Mucoviscidoza la adult

#### *Diagnosticul mucoviscidozei la adult*

Manifestările fenotipice ale MV la adulți le sugerează mai puțin medicilor acest diagnostic, ceea ce duce la întârzierea diagnosticului corect. Pacienții diagnosticați cu MV la vârsta adultă prezintă de obicei simptome respiratorii cronice, au în general forme mai ușoare decât copiii, mai puține infecții cu piocianic și de obicei sunt pancreatic-insuficienți. Testul sudorii (prin iontoforeza cu pilocarpină) rămâne testul diagnostic cel mai util și la adulții cu MV.

Manifestările fenotipice de debut ale MV la adult sunt:

- Boli cronice sinopulmonare manifestate prin: infecții/colonizare persistentă cu patogeni tipici pentru MV, tuse cronică productivă, modificări radiologice persistente (bronșiectazii, infiltrate, atelectazie, hiperinflație), sindrom obstructiv manifestat prin wheezing și hiperinflație, polipi nazali sau modificări radiologice sau CT ale sinusurilor paranasale, hipocratism digital;
- Boli gastrointestinale și de nutriție: ocluzie intestinală distală, prolaps rectal, insuficiență pancreatică și pancreatită recurentă, boală hepatică cronică clinic manifestă sau evidențierea leziunilor de ciroză biliară focală sau ciroză multilobulară, scăderea în greutate, sindromul pierderii de sare, azoospermie obstructivă.

#### *Modelul de îngrijire standard*

Rolul echipei de îngrijire a pacienților adulți cu MV este de a furniza îngrijirea medicală optimă, de a asigura coordonarea cu medicina primară și medicii specialiști și de a sprijini ameliorarea calității vieții și independența acestor pacienți. Tratamentul MV la adulți e asemănător cu cel pentru copii și se compune în mod esențial din:

- tratament antibiotic;
- drenaj bronșic;
- suplimente nutriționale.

#### *Tratamentul exacerbărilor pulmonare*

Exacerbările pulmonare sunt frecvente la adulții cu MV, iar tratamentul se face în funcție de antibiogramă. *Ps. aeruginosa* este cel mai frecvent izolat; exacerbările ușoare se tratează cu fluor-chinolone, iar cele moderat-severe cu o combinație de beta-lactam și aminoglicozid. Din

cauza diferențelor de volum de distribuție și a ratei crescute de eliminare, pacienții cu MV pot avea nevoie de doze mai mari de antibiotic, administrate la intervale mai scurte. Pacienții cu MV sunt susceptibili de a se infecta cu germeni multi-rezistenți (germeni din complexul Burkholderia). Semne și simptome de exacerbare pulmonară: agravarea tusei, creșterea producției de spută/schimbarea aspectului acesteia, febră (= 38°C cel puțin 4 din 24 de ore sau de mai multe ori în ultima săptămână), scădere în greutate = 1 kg sau 5% din greutate, asociată cu anorexie sau scăderea aportului alimentar, absențe de la școală sau de la lucru, creșterea frecvenței respiratorii, modificări auscultatorii, scăderea toleranței la efort, scăderea VEMS cu peste 10% față de valorile de bază din ultimele 3 luni, scăderea SaO<sub>2</sub> cu peste 10% față de valorile de bază din ultimele 3 luni, noi modificări radiologice.

#### *Tratamentul antibiotic cronic*

Aerosolii cu tobramicină (TOBI) administrați cronic au ameliorat funcția pulmonară, au redus densitatea Ps. aeruginosa în spută și au scăzut durata spitalizărilor; răspunsul cel mai mare s-a înregistrat la adolescenți; nu a crescut prevalența B. cepacia sau a altor germeni rezistenți la pacienții tratați cu TOBI. TOBI se adresează pacienților infectați cronic cu Ps. aeruginosa și VEMS 25-75% din valoarea prezisă sau chiar > 75% cu boală deosebit de activă.

Colistina administrată inhalator s-a dovedit benefică în anumite situații; totuși s-a raportat apariția de rezistențe la colistină și faptul că bronhospasmul apare la o proporție importantă de pacienți după administrare.

#### *Antibioticele administrate pe cale orală*

Nu există date care să susțină administrarea cronică de antibiotice pe cale orală la pacienții cu MV. Totuși, anumite studii au evidențiat ameliorare clinică și funcțională semnificativă după administrarea cronică de azitromicină, de aceea consensul american recomandă administrarea de azitromicină 500 mg de 3 ori pe săptămână, la pacienții cu MV. Se recomandă efectuarea unui examen de spută pentru bacili acid-alcoolorezistenți, pentru excluderea unei infecții micobacteriene atipice.

*Drenajul bronșic și exercițiile fizice (similare cu cele de la copil).*

Tratamentul mucolitic.

Alfa dornază (Pulmozyme) este cel mai eficace medicament mucolitic în MV, prin scăderea vâscozității sputei datorită scindării ADN-ului extracelular în fragmente mai mici. Administrarea

se face pe cale inhalatorie, zilnic, timp de câteva luni, iar reacțiile adverse sunt minime (disfonie, faringită), autolimitate și nu impun oprirea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați clinic și funcțional.

N-acetilcisteina administrată pe cale orală s-a dovedit eficace la pacienții cu MV moderat-severă în anumite studii europene, neconfirmate de alte studii; administrarea în formă nebulizată n-a fost studiată suficient, iar bronhoconstricția apare frecvent.

Soluția salină hipertonică 6% administrată prin nebulizare favorizează eliminarea secrețiilor bronșice și ameliorează funcția pulmonară la pacienții cu MV. Eficacitatea sa e însă mai redusă decât a alfa-dornazei.

#### *Bronhodilatatoarele inhalatorii*

Beta-adrenergicele de scurtă și de lungă durată de acțiune sunt incluse în medicația standard a pacienților cu MV. Acestea ameliorează simptomele respiratorii, favorizează eliminarea secrețiilor bronșice și previn declinul funcției pulmonare. Eficacitatea lor e mai mare la pacienții cu hiperreactivitate bronșică.

Anticolinergicele pot fi mai eficace decât beta-adrenergicele la adulții cu MV, poate pentru că la adulți predomină secrețiile, nu bronhospasmul. Anticolinergicele pot fi administrate în combinație cu beta-adrenergicele.

#### *Antiinflamatoriile*

Glucocorticoizii administrați pe cale inhalatorie sau orală s-au dovedit eficace la pacienții cu MV și astm sau cu manifestări astmatiforme. Anumite studii sugerează că administrarea cronică de corticoizi orali ar avea efecte benefice asupra funcției pulmonare, cu prețul unor reacții adverse, mai ales scăderea creșterii în înălțime.

Ibuprofenul poate fi benefic la pacienții cu afectare pulmonară ușoară, însă este necesară o monitorizare atentă a reacțiilor adverse.

#### *Oxygenoterapia*

Este cea mai eficace pentru prevenirea apariției hipertensiunii pulmonare secundare, dar eficacitatea ei la pacienții cu MV nu e încă suficient documentată. Deocamdată criteriile de instituire a oxigenoterapiei de lungă durată sunt cele preluate din recomandările de OLD pentru pacienții cu BPOC.

#### *Tratamentul complicațiilor pulmonare*

Atelectazia se poate rezolva prin kinetoterapie de drenaj și tratament antibiotic, uneori doze mari de corticosteroizi; uneori e necesară bronhoscopia cu bronhoaspirație și eventual instilarea de alfa-dornază.

Pneumotoraxul mai frecvent la adulți mai ales la bărbați (19%); se tratează conservator dacă e mic; dacă e mare, se drenează chirurgical, cu sau fără aspirație; pneumotoraxul recurent poate impune pleurodeza sau pleurectomia, ceea ce face însă imposibil transplantul pulmonar.

Hemoptiziile sunt frecvente la adulți, iar 7% dintre ei pot avea hemoptizii masive. Acestea sunt favorizate de infecții, de deficitul de vitamină K și de boala hepatică. Tratamentul constă în întreruperea oricărui tratament AINS, administrarea de vitamină K dacă e nevoie, antibiotice. Hemoptizia masivă poate necesita embolizarea unei artere bronșice sau ligatura, eventual rezecția arterei bronșice respective.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică apare la aproximativ 11% dintre pacienții cu MV. Tratamentul constă în corticoterapie în doze mari și fizioterapie; uneori, administrarea de itraconazol e benefică.

Empiemul pleural apare rar și se tratează prin puncții-spălături pleurale, eventual drenaj și tratament antibiotic.

Insuficiența respiratorie apare pe măsură ce boala se agravează și necesită, pe lângă tratamentul medical optim, administrarea de oxigen și eventual ventilație noninvasivă. Ventilația invazivă este rezervată pacienților care așteaptă un transplant pulmonar.

*Ventilația mecanică.* Poate fi utilă pentru pacienții cu insuficiență respiratorie, în așteptarea unui transplant pulmonar.

*Ventilația noninvasivă (VNI).* Este o alternativă eficientă la pacienții cu MV. Criteriile de instituire nu sunt clar stabilite, dar VNI pare indicată la pacienții cu hipercapnie și mai ales la cei care așteaptă un transplant pulmonar.

## Transplantul pulmonar

### *Boala pancreatică*

Aproape toți adulții cu MV au insuficiență pancreatică exocrină, cu excepția celor care au mutații CFTR ușoare și nu necesită administrarea de enzime pancreatice. Aceștia riscă totuși să dezvolte pancreatită acută sau recurentă. Enzimele pancreatice se recomandă pacienților cu steatoree, diaree, scaune urât mirositoare, scădere ponderală, flatulență, disconfort abdominal și deficit de vitamine liposolubile. Adulții diagnosticați cu MV în copilărie trebuie să continue administrarea de enzime pancreatice, iar adulții nou diagnosticați primesc enzime pancreatice dacă steatoreea e confirmată (excreția fecală de grăsimi > 7%). Doza de enzime pancreatice e de 500 u lipază/kg/masă și jumătate din doză pentru gustări. Dacă simptomele de malabsorbție persistă, se crește doza

până la maximum 2500 u lipază/kg/masă. Dozele mari trebuie evitate din cauza riscului de colonopatie fibrozantă.

### *Nutriția*

Dieta pacienților cu MV trebuie să fie normală, cu 35-40% dintre calorii furnizate de grăsimi. Ea trebuie să conțină alimente bogate în calorii, gustări ca: prăjituri, nuci, brânză. Starea de nutriție a pacientului trebuie monitorizată cu atenție; pacientul trebuie informat care este indexul de masă corporală (IMC) ideal pentru el și instruit să-și monitorizeze greutatea și să raporteze scăderea ponderală.

### *Diabetul zaharat din MV*

Frecvența diabetului zaharat (DZ) la pacienții cu MV crește în adolescență și la vârsta adultă. Peste 35% dintre pacienții peste 35 de ani au DZ și necesită administrarea de insulină. Prezența DZ la pacienții cu MV se asociază cu creșterea morbidității și mortalității. Pacienții cu MV trebuie evaluați anual pentru DZ. Tratamentul DZ la pacienții cu MV și hiperglicemie a jeun constă în administrarea de insulină, de obicei cu acțiune scurtă, pentru că există un nivel de bază de insulină, în timp ce hiperglicemia e principala trăsătură a DZ din MV.

### *Managementul afectării hepatobiliare din MV.*

Sunt trei cauze principale: 1) colestaza/ciroza biliară; 2) steatoza hepatică; 3) staza hepatică secundară cordului pulmonar cronic. Este necesară o echipă multidisciplinară (gastroenterolog, chirurg, radiolog).

*Complicațiile gastro-intestinale.* Sunt superpozabile, ca etiologie, cu cele de la copii.

Cancerle digestive sunt mai frecvente la pacienții cu MV; pot apărea oriunde la nivelul tractului digestiv.

### *Bolile osteoarticulare:*

- osteopenia sau osteoporoza apar frecvent la pacienții cu MV; acestea pot duce la apariția fracturilor și a cifozei,
- sunt mai frecvente la adulți (38-77%) și post-transplant pulmonar,
- deficitul de vitamină D poate contribui la scăderea sintezei osoase,
- distrucția osoasă accelerată se poate datora corticoterapiei, activității fizice reduse sau inflamației pulmonare cronice,
- screening-ul se face prin osteodensitometrie
- tratamentul osteoporozei la pacienții cu MV nu a fost complet studiat
- constă în măsuri generale: exerciții fizice, expunere la soare, menținerea unei bune stări de nutriție, tratamentul infecțiilor pulmonare, aport suplimentar de Ca și vitamina D, bifosfonați (în special Pamidronat iv) sau calcitonină.

Bolile articulare apar la 12% dintre pacienții cu MV:

- artrita acută poate afecta toate articulațiile, de obicei simetric, articulațiile fiind inflamate, dureroase; episodul acut durează 7-10 zile; tratamentul antiinflamator nesteroidian (AINS) sau cortizonic de scurtă durată este eficient;
- osteoartropatia hipertrofică pulmonară apare la 8% dintre pacienții cu MV, mai ales la adulți, și constă într-o periostită cronică proliferativă la nivelul oaselor lungi, ceea ce duce la apariția de dureri osoase simetrice și dureri la nivelul articulațiilor mari.

#### *Probleme speciale ale pacienților cu MV*

##### Aspecte psihosociale

Adulții cu MV au mai multe probleme medicale, dar și probleme economice și psihosociale mai complexe decât copiii. Ei au nevoie chiar de mai multă asistență din partea echipei de îngrijire decât copiii. În plus, au probleme specifice legate de orientarea profesională, contracepție, reproducere și obstetrică. În multe țări, există echipe multidisciplinare specializate în îngrijirea pacienților cu MV formate în principal dintr-un medic (internist sau pneumolog), asistente, dieteticieni, kinezoterapeuți respiratori și asistenți sociali.

##### Planificarea familială:

- bărbații cu MV sunt aproape toți azoospermici și deci sterili din cauza anomaliilor ductelor deferente; totuși, 1-2% pot fi fertili;
- femeile cu MV au tractul genital normal și, deși inițial se credea că sunt mai puțin fertile decât femeile sănătoase, peste 100 de femei cu FC sunt gravide anual;
- metodele contraceptive folosite sunt aceleași ca cele folosite de populația generală; pentru a confirma sterilitatea masculină e necesară efectuarea unei spermatoame;
- consilierea genetică e necesară înainte de a lua decizia de a avea un copil; partenerii pacienților cu MV trebuie supuși unui screening pentru gena MV;
- părinții trebuie să fie consiliați cu privire la statutul unui părinte cu MV care poate nu și va vedea copilul crescând
- medicii trebuie să le prezinte pacienților situația astfel încât aceștia să ia o hotărâre în cunoștință de cauză;
- metode alternative de concepție în cazul bărbaților cu MV: inseminarea artificială cu spermă de la un donator sau aspirația microchirurgicală a spermatozoizilor cu injectarea în ovocite.

#### *Sarcina*

Există studii care afirmă că sarcina decurge bine la pacientele cu MV, dar și studii care atestă apariția unor complicații.

Modificările din timpul sarcinii pot influența negativ starea femeilor cu boală pulmonară severă.

Poate apărea creșterea frecvenței respiratorii, consumul de oxigen, iar creșterea volumului sanguin și a debitului cardiac spre sfârșitul sarcinii pot duce la apariția insuficienței cardiace drepte.

Sarcina pacientelor cu MV e considerată sarcină cu risc crescut; gravida cu MV trebuie monitorizată nutrițional și pulmonar.

Exacerbările pulmonare din timpul sarcinii trebuie tratate precoce.

#### *Alăptarea e normală.*

##### Opțiunile sfârșitului de viață:

- în ciuda progreselor făcute în tratamentul MV, aceasta este o boală fatală și sunt puține studii dedicate îngrijirii pacienților cu MV aflați în stadiul terminal;
- personalul medical se teme de obicei să discute aceste aspecte cu pacienții și cu familia;
- supraviețuirea nu poate fi estimată;
- frica de opioide și exagerarea reacțiilor adverse duc la controlul inadecvat al simptomelor pacientului muribund.

##### Care sunt opțiunile?

Paliția se referă la capacitatea medicilor de a reduce suferința pacienților și de a ameliora calitatea vieții pacienților. Paliția se poate combina cu tratamentul activ. Ea constă în principal în controlul simptomelor (durere, dispnee, etc.). Opioidele pot fi folosite cu succes în tratamentul durerii și dispneei la pacienții terminali cu MV. Se acordă o atenție deosebită calității vieții. Familia e educată și implicată ca membru al echipei de îngrijire. Familiei i se acordă sprijin cu privire la pregătirea testamentului, a funeraliilor. Sunt organizate grupuri de suport pentru perioada de doliu pentru pacienți, familie, personal medical.

##### Planificarea în avans:

- pacientul trebuie întrebat ce ar vrea să se întâmple în diverse situații, pe cine desemnează să ia hotărâri când nu e capabil să le ia personal;
- personalul medical trebuie să ofere alternative ale locului în care pacientul dorește să-și petreacă ultimele zile: terapie intensivă, rezervă privată, hospice, la domiciliu.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Alexandru E, Popa I, Bugarin O** – Mucoviscidoza la copil, Ed. Medicală București, 1976
2. **Banner KH, De Jonge S, Elborn S et al** – Highlights of the workshop to discuss targeting inflammation in cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2009, 1, 8, 1-8
3. **Castelani C, Cuppens H, Macek M jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al** – Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008, 3, 7, 179-196
4. \*\*\* Centrul Național de Mucoviscidoză Timișoara – Criterii de bază privind diagnosticul și organizarea asistenței copilului cu mucoviscidoză (fibroză chistică), Scrisoare metodologică, 2005
5. \*\*\* Cystic Fibrosis Trust – Report of the U.K. Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group: Antibiotic treatment for cystic fibrosis, 2002
6. \*\*\* Cystic Fibrosis Trust – Report of the U.K. Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group: Pseudomonas aeruginosainfection in people with cystic fibrosis – suggestions for prevention and infection control, 2004
7. \*\*\* Cystic Fibrosis Trust – The CF Trust's Clinical Standards and Accreditations Group: Standards for the Clinical Care of children and adults with cystic fibrosis in U.K., 2001
8. \*\*\* Cystic Fibrosis Trust – Report of the U.K. Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group: Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus, 2004.
9. \*\*\* Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust and Institute of Child Health: Handbook for the Management of Children with Cystic Fibrosis, GOSH Trust, 2004.
10. **Hill CM, Dodge JA (eds)** – Practical Guidelines for Cystic Fibrosis Care, *Churchill Livingstone*, 1998.
11. **Hiller JE** – Management in children, cap. in *Cystic Fibrosis* (ed. Shale D), *BMJ Publishing Group*, 1996, pp. 1-13
12. **Kerem E, Conway S, Elborn H, Heijerman H** – Standard of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2005, 4, 1, 7-26
13. **Littlewood JM** – European cystic fibrosis society consensus on standards – a roadmap to „best care“, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2005, 4, 1, 1-5
14. **Malfrout A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knopp C, Lang A, Van Dame P, Dab I, Bush A** – Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2005, 4, 2, 77-87.
15. **Pennell SC, David MD** – The role of the general practitioner in cystic fibrosis, *Journal of The Royal Society of Medicine*, 1999, 92, supp 37, 50-54.
16. **Popa I** – Mucoviscidoza (fibroza chistică), cap. în *Actualități în pediatrie* (sub red. Nicolau S și Popa I), I.P.B.T. 1983, pp 201-239
17. **Popa I, Pop L, Popa Z** – Fibroza chistică (mucoviscidoza), Ed. Viața Medicală Românească, București, 1998
18. **Popa Z, Pop L (sub red Popa I)** – Fizioterapia în mucoviscidoză (fibroză chistică), Ed. Mirton, Timișoara, 2003
19. **Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkampf G, Heijerman GM, Robberecht E, Döring G** – Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2002, 1, 51-75
20. \*\*\* WHO: Classificatin of Cystic Fibrosis and Related Disorders, Report of joint WHO / ICF(M)A / ECFS / ECFTN meeting, Stockholm, Sweeden, 2000.
21. **Blum R** – Transition to adult health care: setting the stage: Conference proceeding of „Moving on: transition from pediatric to adult health care“ 9-9-94. *J Adolesc Health* 1995;17:3-5.
22. **Bradley J, Moran F** – Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
23. **Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, et al** – Bronchial artery embolisation for the treatment of haemoptysis of the patients with cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1998;157: 1951-1958.
24. **Bush A** – Treatment of advanced stage CF lung disease. *Breathe*, 2006: 321-325.
25. **Cheng K, Ashby D, Smyth R** – Oral steroids for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
26. **Corris PA** – Difficult issues in the selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Eur Resp Mon*, 2006:139-149.
27. **Denton M, Kerr K, Mooney L, et al** – *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 257-261.
28. **Geddes DM** – Cystic fibrosis and pregnancy. *J R Soc Med* 1992;85 (suppl):36-37.
29. **Gallietta L** – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator pharmacotherapy. *Eur Resp Mon*, 2006:88-104.
30. **Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE** – Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126: 1215-1224.
31. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2003: 77.
32. Guidelines for the diagnosis and management of CF. WHO 2003.
33. **Halfhide C, Evans HJ, Couriel J** – Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
34. **Hodson ME, Madden BP, Steven MH, et al** – Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients: a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991;4:524-527.
35. **Jones AP, Wallis CE, Kearney CE** – Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
36. **Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, et al** – Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl Med* 1995;332:848-854.
37. **Main E, Prasad A, van der Schans** – Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
38. **Mc Callum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL** – Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 2000;118:1059-1062.
39. **Milla CE, Warwick WJ, Moran A** – Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the glucose intolerance at baseline. *Am J Crit Care Med* 2000;162:891-895.
40. **Moran A, Hardin D, Rodman D** – Diagnosing, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:61-73.
41. **Noone RG, Bresnihan B** – Rheumatic disease in cystic fibrosis. In *Yaskansas JR, Knowles MR, eds. Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 439-447.
42. **Pownceby J** – The coming age project: a study of the transition from pediatric to adult care and adherence amongst young people with cystic fibrosis. Bromley, Kent, UK: Cystic Fibrosis Trust, 1996.
43. **Ramsey BW, Farell PM, Pencharz P** – Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report: the Consensus Committee. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
44. **Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al** – Intermittent administration of inhaled tobramycin in patient with cystic fibrosis. *N Engl J Med*; 340: 23-30.
45. **Southern KW, Barker PM, Solis A** – Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
46. **Schneidermann-Walker J, Pollock SL, Corey M, et al** – A randomized controlled trial of 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136: 304-310.
47. **Sokol RJ, Durie PR** – Recommendations for management of liver and biliary tract diseases in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28 (suppl):1-13.
48. **Sood N, Paradowski LJ, Yaskansas JR** – Outcomes of intensive care unit in adult with cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med* 2001;163:335-338. B. Fauroux. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Eur Resp Mon*, 2006:127-138.
49. **van der Schans C, Prasad A, Main E** – Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
50. **Wark PAB, McDonald V, Jones AP** – Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
51. **Volter J, Seeney S, Bell S, et al** – Effect of long term treatment with azytromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
52. **Yaskansas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D** – Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1-39.