



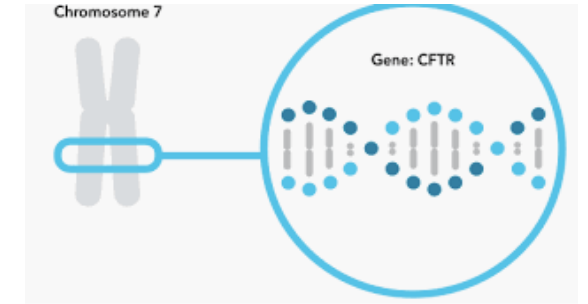
Particularități clinice și evolutive a Fibrozei chistice la pacienții transferați în serviciul de adulți

Szabo Csilla-Enikő^{1,2}, Radu Șerban ^{1,2}, Lia Usatiuc^{1,3} , Kiss Eva^{1,2}



1. Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Clinica Pediatrie I, Cluj-Napoca, România
2. Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Disciplina Pediatrie I, Cluj-Napoca, România
3. Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Disciplina Fiziopatologie, Cluj-Napoca, România

Mucoviscidoza (Fibroza chistică)



- ✓ Cea mai frecventă boală genetică monogenică, autozomal recesivă, la populația caucaziană;
- ✓ Determinată de mutația genei ce codifică sinteza proteinei CFTR (“cystic fibrosis transmembrane regulator”) - pe brațul lung (q31) al cromozomului 7;
- ✓ CFTR - membrana apicală a celulelor epiteliale → reglator al canalelor de clor;
- ✓ Incidența este de 1:2500 nn în Europa;

- ✓ Boală multisistemică, polimorfism fenotipic, tradus clinic prin:
 - suferință respiratorie cronică = *pneumopatie cronică obstructivă*
 - diaree cronică cu steatoree
 - falimentul creșterii
- ✓ Afectează cel mai frecvent sistemul respirator dar și
 - Pancreasul, intestinul, ficatul, glandele sudoripare, sistemul urogenital și osos;
- ✓ Evoluție cronică progresivă, potențial letală, risc crescut de mortalitate (85% din boala pulmonară cronică);
- ✓ Diagnosticul se precizează pe baza datelor clinice, anamnestice și este confirmat prin efectuarea testului sudorii (GOLD STANDARD), urmat de diagnosticul genetic;
- ✓ Alte teste utile pentru diagnostic (măsurarea diferenței de potențial nazal, dozarea tripsinei imunoreactive).

Transferul pacienților pediatrici în serviciul de adulți

- În decadele anterioare, FC era cunoscută ca o boală a copilăriei
 - Majoritatea pacienților afectați nu ajungeau la vârsta adultă
 - Cu noile tratamentele pentru FC, majoritatea copiilor supraviețuiesc până la vârsta adultă
- 75% dintre pacienții cu FC supraviețuiesc și fac tranziție la serviciile de adulți

Când ar trebui începută tranziția?

- Subiectul tranziției de la medicul pediatru la medicina adultului ar trebui dezbătut cu pacienții și aparținătorii acestora, chiar din perioada precoce a adolescenței
- Majoritatea centrelor pentru adulți cu FC – mențin legătura cu medicii pediatri
 - Optimizarea tranziției
- Vârsta de tranziție – diferă de la o țară la alta
 - 16 – 21 de ani

Pașii optimi în procesul de tranziție

- Abordul multidisciplinar trebuie menținut
 - Echipele pediatrice + echipele multidisciplinare de adulți trebuie să mențină o legătură constantă
 - Transferul de informații medicale referitoare la pacienții transferați trebuie să conțină un rezumat detaliat al evoluției acestora din momentul diagnosticului până în momentul tranziției (istoric îndelungat, evoluție marcată de numeroase spitalizări și complicații ale bolii)
- Contactul cu echipa multidisciplinară de la adulți
 - Sunt necesare câteva vizite anterioare transferului efectiv pentru a diminua anxietatea și nesiguranța pe care o resimt mulți dintre aceștea
 - Esențială în dezvoltarea independenței

Programe educaționale în străinătate

TABLE 1 Commonly used educational programmes

Programme name	Ready Steady Go	CF RISE	On Trac
Country	UK and the Netherlands	USA	Canada
Key features	Resources designed to deliver a high-quality transition for young people across all healthcare subspecialties Improves clinical practice and clinical outcomes Empowers young people to manage their healthcare confidently and successfully in both paediatric and adult services	Focus on: responsibility, independence, self-care, education Increase knowledge of CF and skills young people need to independently manage their condition Knowledge assessment Responsibilities checklist Educational resources	Designed to affect changes in policy, clinical practice, communication, documentation and processes to improve transition for families and the competencies of healthcare providers Checklists Individualised sections for young adults and their parents Tips for successful transition
Further information	UK: www.readysteadygo.net [#] The Netherlands: www.oepenbenen.nu	www.cfrise.com	www.bcchildrens.ca/our-services/support-services/transition-to-adult-care

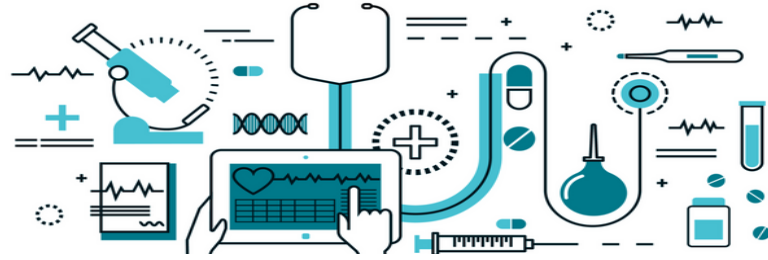
Pași optimi în procesul de tranziție

- Office, Heres et al (2021) susțin o serie de contribuții din partea pacientului care trebuie incluse în documentele medicale:
 - Ce părere am despre transferul dintr-o echipă pediatrică în una de adulți...
 - Ce-mi place cel mai mult la această clinică/acest spital...
 - Unul din lucrurile care mă îngrijorează cel mai mult...
 - Dacă aș schimba ceva la tratamentul meu, ar fi...
 - Ce lucruri aș vrea să învăț legat de fibroza chistică în acest an?
 - Ceva important ce aș vrea ca echipa de adulți să știe despre mine...

Riscurile tranziției

- Refuzul de a continua sau de a respecta schema completă de tratament;
- Refuzul de a efectua vizitele la centrul de adulți;
- Necomplianță la monitorizarea afecțiunii;
- Eșecul de a dezvolta abilități independente;
- Eșecul de a avea grijă de sine.

G.T. Q



18 ani

M.P.: infecții respiratorii repetate din perioada de sugar;

- > la 4 ani după un episod de pneumonie acută

-> suspiciune fibroză chistică

- testul sudorației 108 mmol/l NaCl;

- analiză genetică moleculară:

deltaF508/ deltaF508

=> **DG.: Fibroză chistică formă mixtă severă**

AHC: -

APF: I copil, sarcină dispensarizată cu evoluție fiziologică, născut spontan la 9 luni, GN = 3000 g, LN = 50 cm, Apgar =9/10, fara icter, alimentat natural 6 luni, diversificat la 6 luni, în prezent alimentat conform vârstei și patologiei; profilaxie rahitism, vaccinuri efectuate corect; menarha – 14 ani

APP: IACRS repetate, pneumonii repetate, colonizare cu *Staphylococcus aureus* metilino rezistent din 2013, infecție pulmonară intermitentă cu *Pseudomonas aeruginosa* (ultimul în august 2020).

→ La ultima internare în clinica noastră (15.07.2022), revine pentru reevaluare clinico-biologică și ajustarea schemei terapeutice.

Examenul obiectiv la internarea actuală (ultima în clinica noastră):

- stare generală bună, afebrilă
- facies expresiv
- tegumente **palide**, calde, umede; mucoase normal colorate, umede, **congestie faringo-amigdaliană discretă**, fanere eutrofice
- țesut celular subcutanat normal reprezentat, elasticitate normală
- sistem ganglionar superficial nepalpabil, sistem muscular normoton normokinetic
- **FR = 25 resp/min, murmur vezicular ușor diminuat bazal drept, fără raluri supraadaugate, SatO₂=98%,**
- **AV=90 b/min**, TA=110/70 mmHg, șoc apexian în spațiul IV intercostal stâng, zgomote cardiace ritmice, bine bătute, suflu sistolic grad I parasternal stg., puls periferic prezent bilateral simetric
- abdomen suplu, mobil cu respirația, fără sensibilitate la palpare, fără organomegalii
- pubertate stadiul Tanner V



Investigații paraclinice

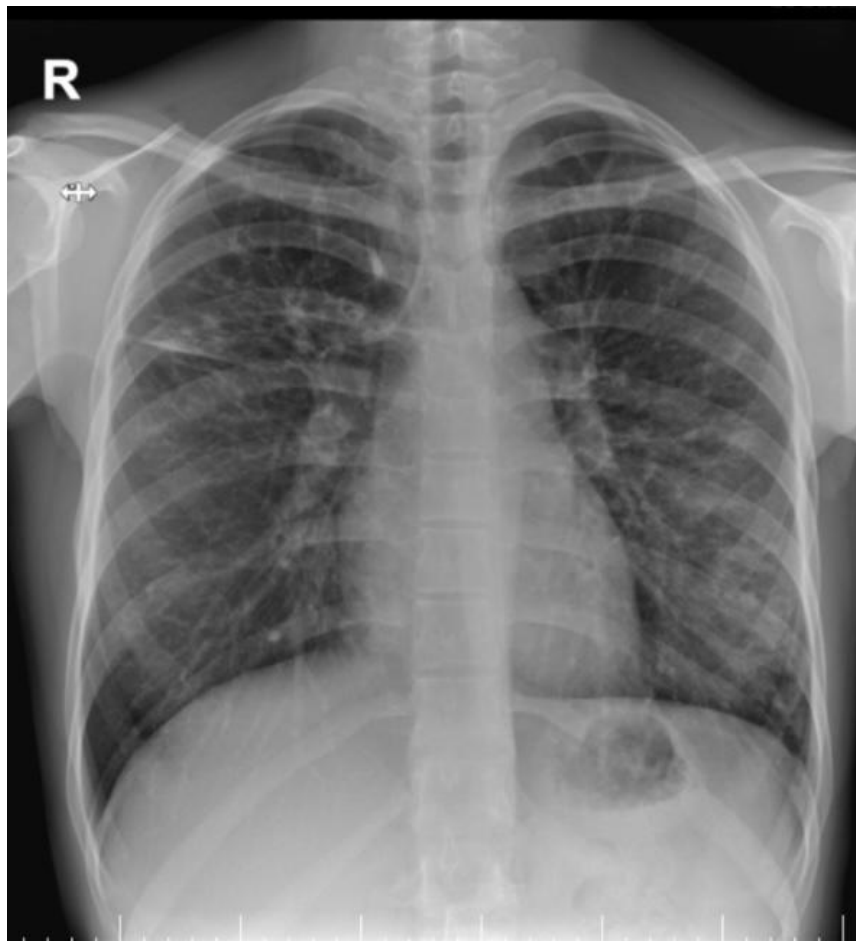
- **Examene de laborator:** parametrii hematologici, biologici și imunologici investigați în limite normale, fără sindrom inflamator, hemoglobina glicată în limite normale.
- Exudat faringian: fără creștere bacteriană.
- Examen de spută: descrie prezența de **Staphilococcus aureus metilino-rezistent**.
- Examen de urină: examenul sumar de urină fără modificari patologice;
- Examen de scaun: negativ.
- Spirometrie (14.07.2022): **Disfuncție obstructivă moderată**. FVC = 6,76 l. FEV1 = 3,05l, FEV1/FVC=88,65%.

Investigații paraclinice

- **Ecografia pulmonară (14.07.2022):** Fără focare de condensare sau colecții pleurale vizibile ecografic.
- **Ecografia abdominală (20.04.2022):** Ficat cu dimensiuni în limite normale: LD în ax renal 14,5 mm. LS=10 cm, cu ecogenitate modificată, crescută și structură inhomogenă, heterogenă. Colecist nelocuit, cu conținut transsonic. Fără dilatare de căi biliare intra/extrahepatice. Vena portă de calibru normal. Pancreas nevizualizat în condițiile suprapunerilor aerice. Splina omogenă, cu dimensiuni ușor crescute (ax bipolar 12 cm). Ambii rinichi cu morfologie normală, fără dilatări pelvicaliceale sau imagini de calculi. Vezica urinară în semirepleție, transsonică, cu perete de grosime normală. Peristaltism intestinal prezent. Fără lichid liber intraperitoneal. Aerocolie. Uter și ovare nevizualizate.

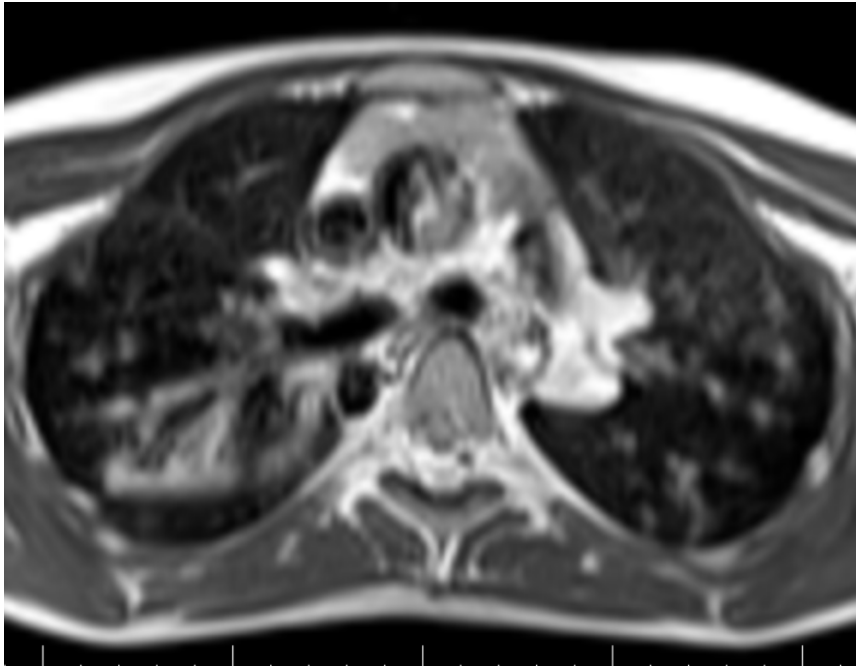
Concluzie: Hepatopatie în cadrul bolii de baza.

Radiografia pulmonară

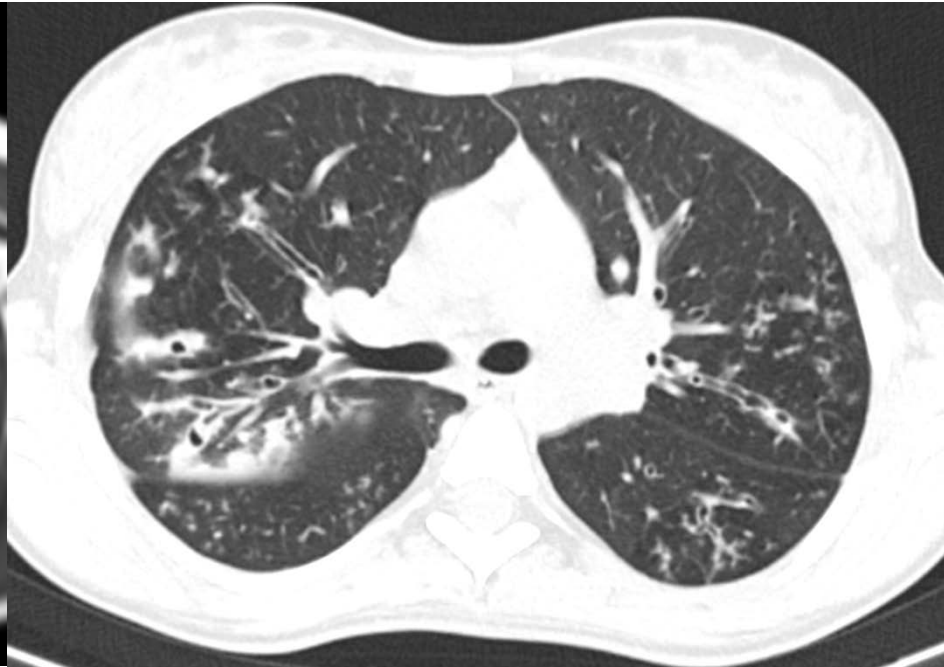


- SCD stang discret voalat;
- Bronsii cu pereti ingrosati peri si infrahilar bilateral, usor mai pronuntat in stanga;
- Desen accentuat de tip reticulo-micro-nodular bilateral;
- Banda de atelectazie laterotoracic drept, cu cateva microopacitati adiacente.

RMI toracic



CT toracic



Bronșiectazii cilindrice bilateral. Condensări pulmonare.

Diagnostic

- ✓ Fibroză chistică formă mixtă severă homozigot delta F508
- ✓ Colonizare pulmonară cu Stafilococ Aureu meticilino- rezistent
- ✓ Hepatopatie cronică

Tratament

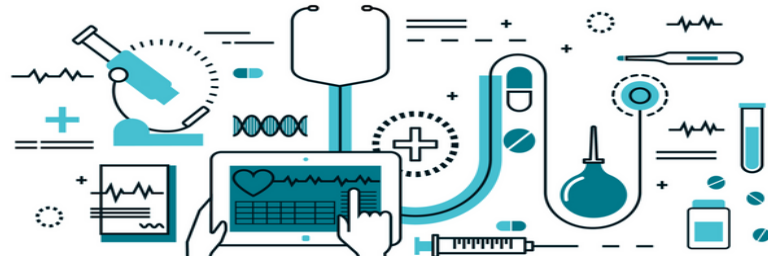
- ✓ **Tratamentul bolii de bază:**
 - **Orkambi 200/125 mg**, 2x2 cpr/zi la interval de 12 ore;
 - **Pulmozyme** o nebulă în aerosoli, o dată pe zi dimineața, urmat de masuri de kineziterapie
 - **Pankreal 35.000 UI** 7x1 capsule/zi a la long, în timpul meselor, cu suplimentarea dozei 1 capsulă în cazul unei mese mai bogate în grăsimi
- ✓ Tratament mucolitic cu Rinorex FC
- ✓ Hepatoprotector cu Ursosalk și LIV-52
- ✓ Dezinfectant bucal
- ✓ Vitaminoterapie cu Vitamine ADEK

Evoluție

Clinic și paraclinic:

- în prezent evoluție ușor favorabilă după introducerea tratamentului modulator cu:
 - creștere ponderală ușoară;
 - reducerea cantității de NaCl în sudoare;
 - reducerea cantitativă a secrețiilor de la nivelul căilor respiratorii;
 - ameliorarea ușoară a funcției respiratorii;
 - ameliorarea numărului de exacerbări pulmonare;
 - creșterea importantă a calității vieții (atitudine mai optimistă).

G.V. Q



19 ani

M.P.: (prima prezentare în clinica noastră – 2 luni)
curba ponderală nesatisfăcătoare,
scaune diareice voluminoase

- testul sudorației 117 mmol/l NaCl (2 luni)

- analiza genetică moleculară:

deltaF508/CFTRdel2,3 (2 ani 3 luni)

=> **DG.: Fibroză chistică formă mixtă severă**

AHC: tata – TBC pulmonar, pancreatită cronică (decedat)

mama – HTA, DZ tip 2 (ADO)

APF: I copil, sarcină dispensarizată cu evoluție fiziologică, născut spontan la 7 luni, GN = 1900 g, LN = 42 cm, Apgar = 7, icter nn = 2 zile, alimentat artificial de la naștere, diversificat la 8 luni, în prezent alimentat conform vârstei și patologiei; profilaxie rahitism, vaccinuri efectuate corect; menarha – 13 ani 8 luni -> amenoree secundară

APP: hepatită neonatală cu CMV, FOP (nou-născut);
bronhopneumonie acută (8 luni);

→ La ultima internare în clinica noastră (23.09.2021), revine pentru reevaluare clinico-biologică și ajustarea schemei terapeutice.

ISTORIC

- ✓ Aprilie 2003 (perioada de nou-născut) – Infecție cu CMV;
- ✓ Aprilie 2003 (perioada de nou-născut) – Foramen ovale patent;
- ✓ Iunie 2003 (2 luni) – diagnostic clinic și creșterea valorilor clorului în sudoare sugestivă pentru Fibroză chistică;
- ✓ Iulie 2005 (2 ani) – diagnostic molecular pentru Fibroză chistică:
ΔF508/CFTR del 2,3;

ISTORIC

- ✓ Martie 2006 (3 ani) – Adenoidită cronică;
- ✓ Noiembrie 2007 (4 ani) – Ciroză hepatică;
- ✓ Noiembrie 2010 (7 ani) – Prolaps rectal;
- ✓ Februarie 2017 (13 ani) – decompensare în cadrul hepatopatiei cronice (vascular și parenchimos);
- ✓ Mai 2018 (15 ani) – Diabet zaharat asociat fibrozei chistice;
- ✓ Noiembrie 2018 (15 ani) – Infecție pulmonară cu Stafilococ aureu.

Examenul obiectiv la internarea actuală (ultima în clinica noastră):

- stare generală bună, afebrilă
- facies **palid, adenoidian**
- tegumente **palide**, calde, uscate; mucoase normal colorate, umede
- țesut celular subcutanat **mai slab reprezentat pe trunchi și membre**
- **micropoliadenopatii** latero-cervicale, subangulomandibulare
- **degete hipocractice**
- **obstrucție nazală, respirație orală, congestie faringo-amigdaliană discretă, torace ușor emfizematos, murmur vezicular înăsprit, diminuat bazal drept, fără raluri, SatO₂ = 98%**
- zgomote cardiace ritmice, bine bătute, **sufu sistolic grad II**, AV = 90 bpm, TA = 90/60 mmHG
- abdomen **destins, "semnul valului" +, circulație colaterală prezentă, ficat la 7 cm sub rebordul costal drept, consistență fermă, margine ascuțită, splina la 4 cm sub rebordul costal stâng**
- pubertate stadiul Tanner V



Investigații paraclinice

VSH = **70 mm/h** ↑
CRP = **0,37 mg/dl**

Hgb = **11,6 g/dl** ↓
Htc = 37,6%
VEM = 78,9 fL
HEM = **24,3 pg** ↓
CHEM = **30,8 g/dl** ↓

Fe = 23,5 ug/dl
Feritina = **7,7 ng/ml** ↓
Transferina = 324,5 mg/dl

Tr = 136000/ul
%protr = **57%** ↓
INR = 1,51
Tp protr = **20,6 sec** ↑
APTT = 31,1 sec

Fibrinogen = **746 mg/dl** ↑

AST = **49 u/l** ↑
ALT = **39 u/l** ↑
Falc = **180 u/l** ↑
GGT = **97 u/l** ↑
BT = 0,48 mg/dl
BD = 0,22 mg/dl
ProtT = 7,6 g/dl
Alb = **3,6 g/dl (47,5% ↓)**

Colinesteraza = **7273 u/l** ↑
CPK = 48 u/l

Glicemie a jeun = **147 mg/dl** ↑
La 2h postprandial
= **350-480 mg/dl** ↑ ↑
HgbA1C = **8,4%** ↑
Peptid C = 1,057 nmol/l

Colesterol = 105 mg/dl
Trigliceride = 58 mg/dl
HDL colesterol = **18,8 mg/dl** ↓

Ac Tg-IgA = 1,1
Ac Endomysium-IgA +

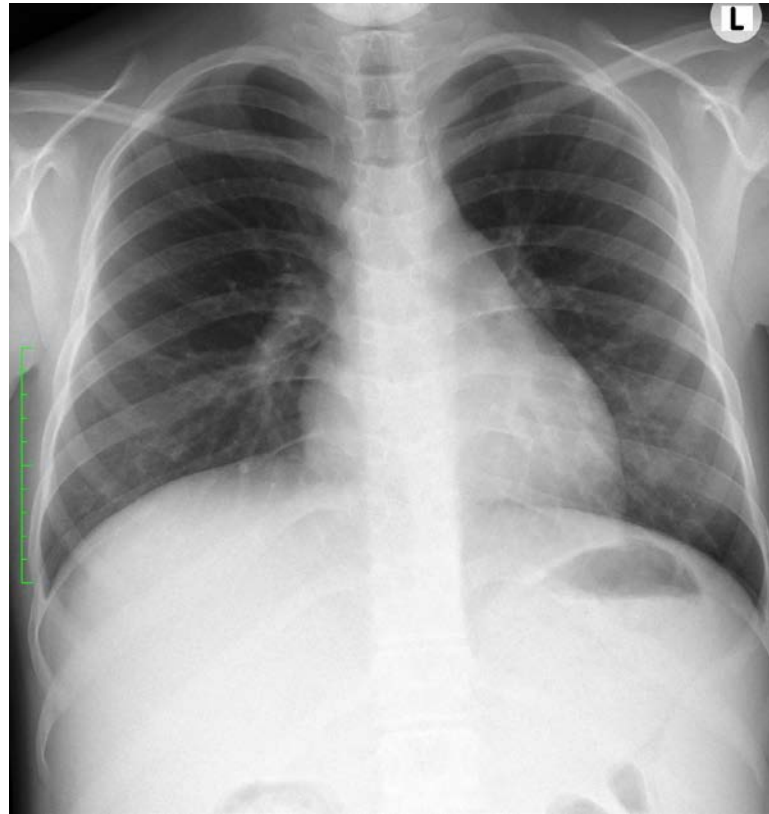
Free T4 = 1,03 ng/dl
TSH = 3,72 uIU/ml
Anti TPO < 28 UI/ml

25-OH vit D = **13,2 ng/ml** ↓

IgE totale = 28,5 UI/ml
IgA = **722 mg/dl** ↑
IgG = **2524 mg/dl** ↑
IgM = 225 mg/dl

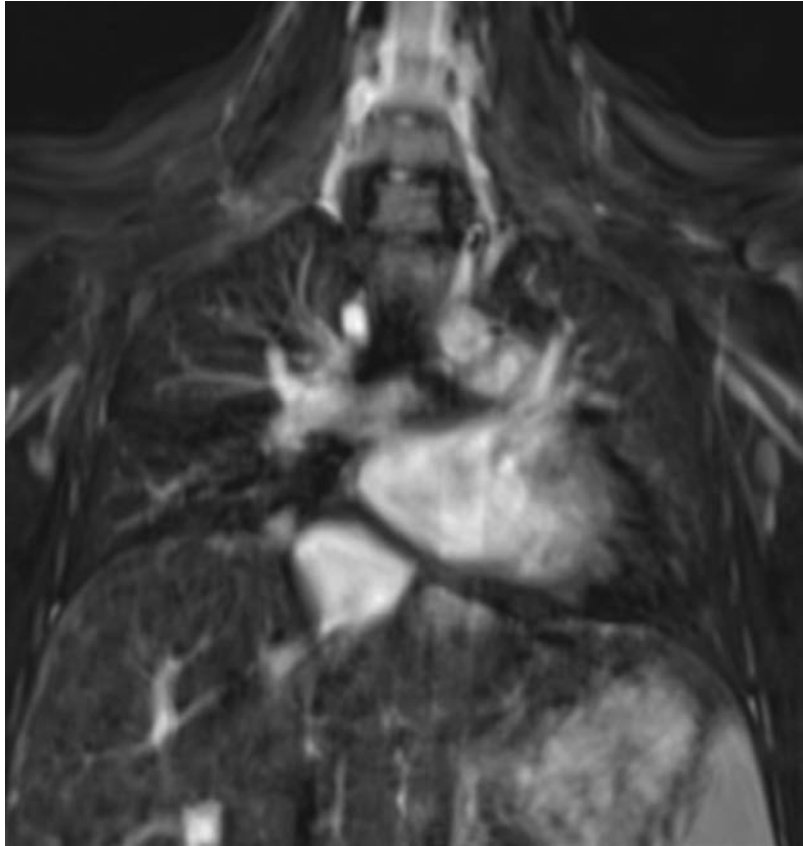
SF, SN: negative
Cultură spută:
Pseudomonas aeruginosa
Examen urină: **glicozurie**
Examen scaun:
test hemoragii oculte **++**

Radiografia pulmonară

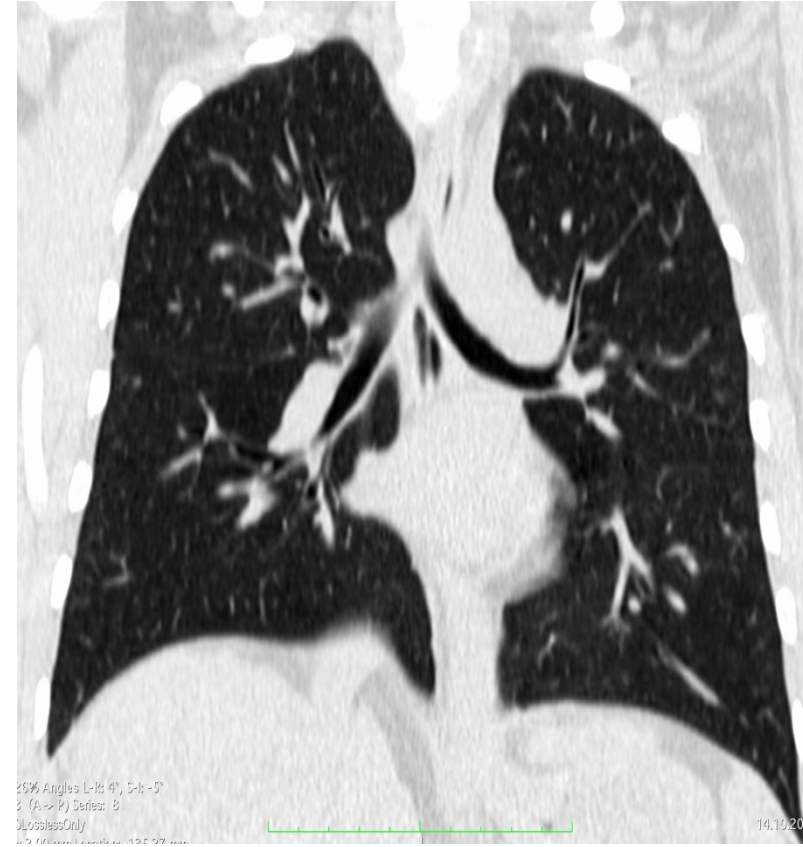


- Bronșii cu pereți discret îngroșați.

RMI toracic

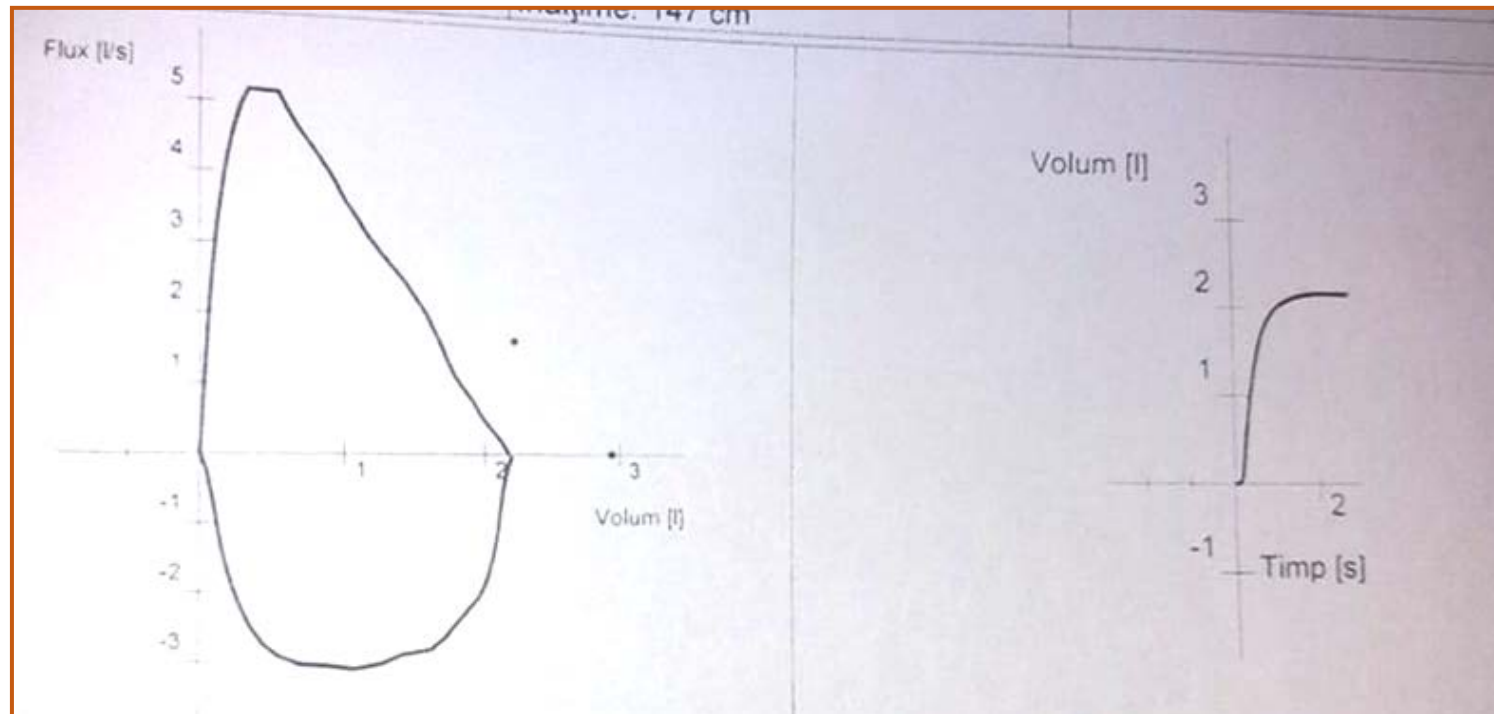


CT toracic



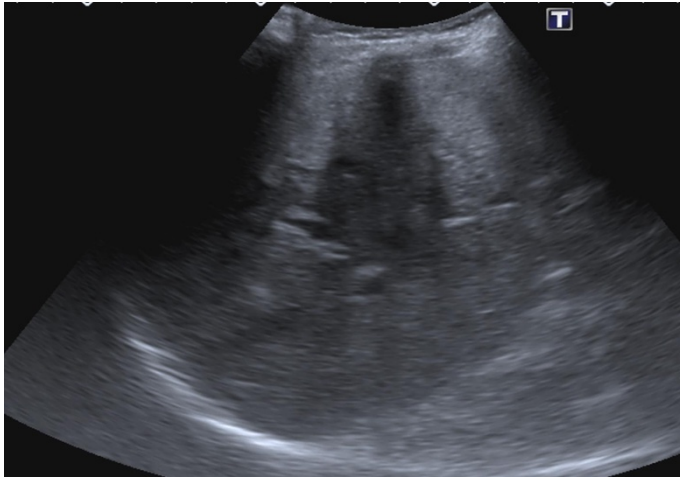
- Fără leziuni bronho-pulmonare sau colecții pleurale;
- Mediastin cu aspect normal.

Spirometria



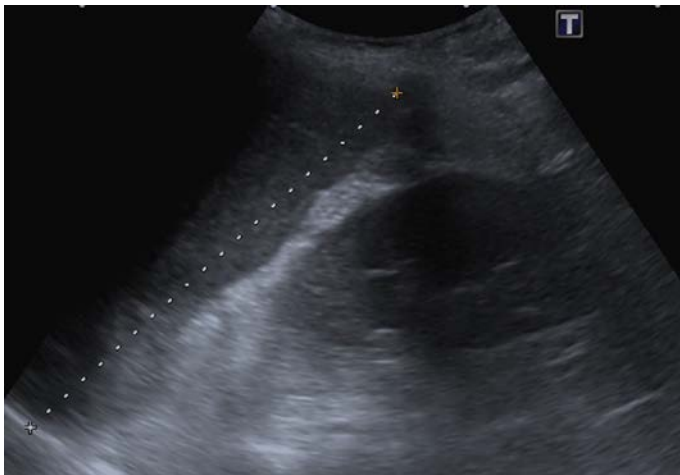
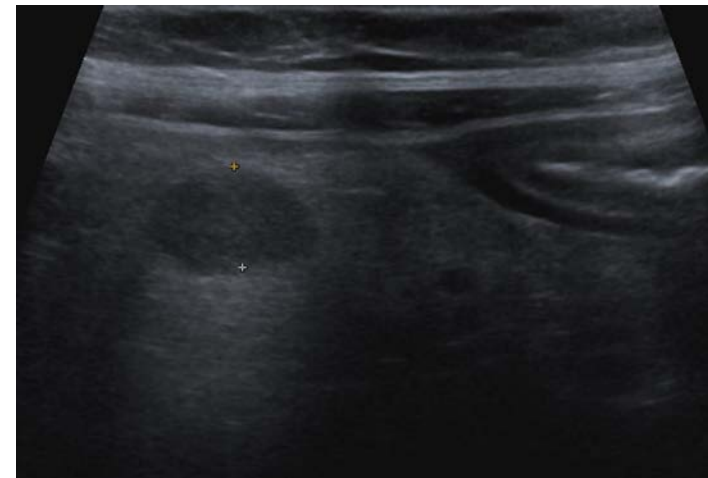
- Disfuncție restrictivă moderată.

Ecografia abdominală



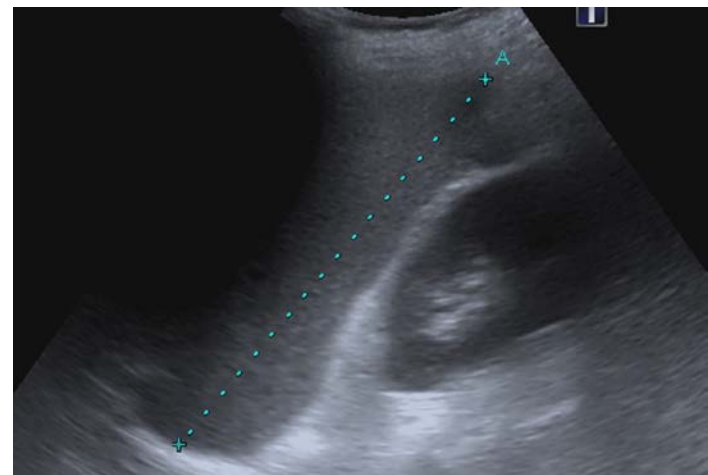
Ficat:

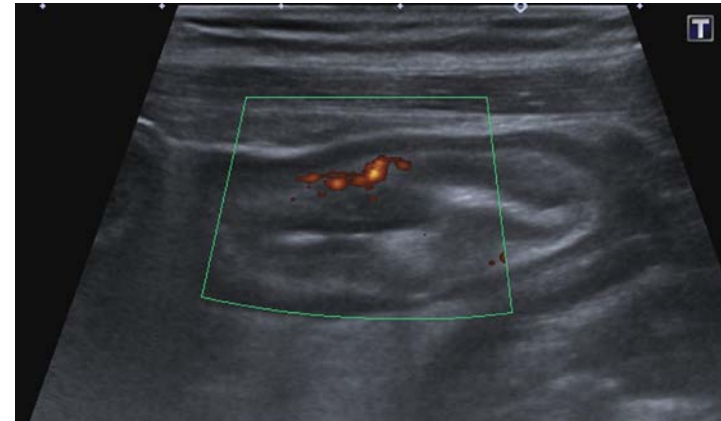
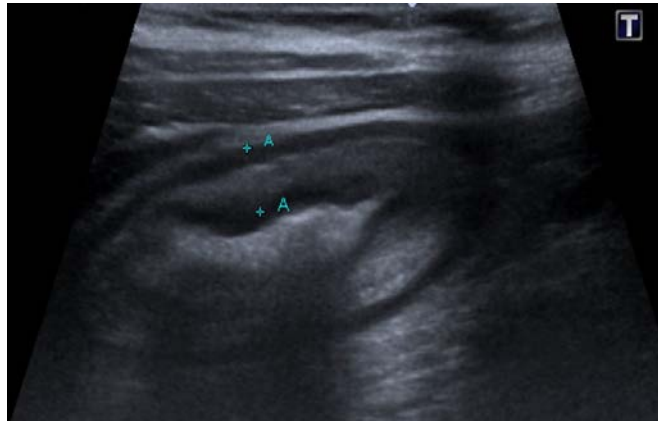
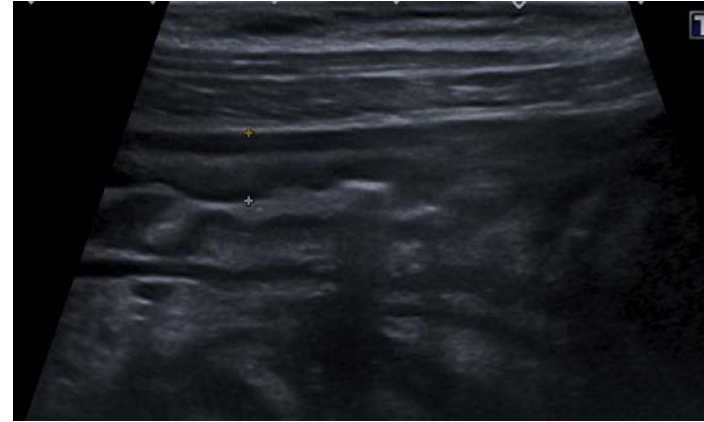
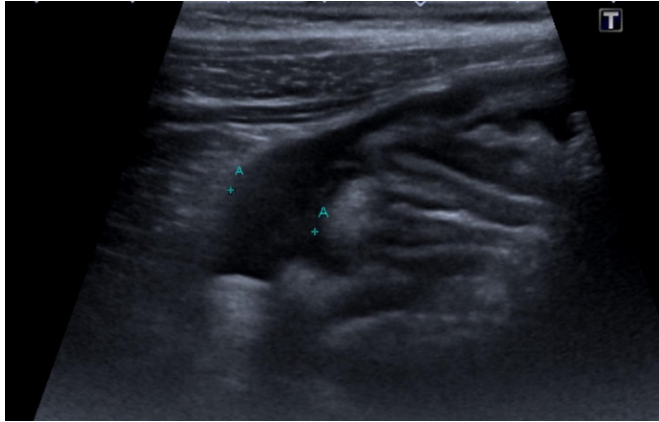
- Inomogen
- Nodular
- Atenuare acustică



- Margini neregulate

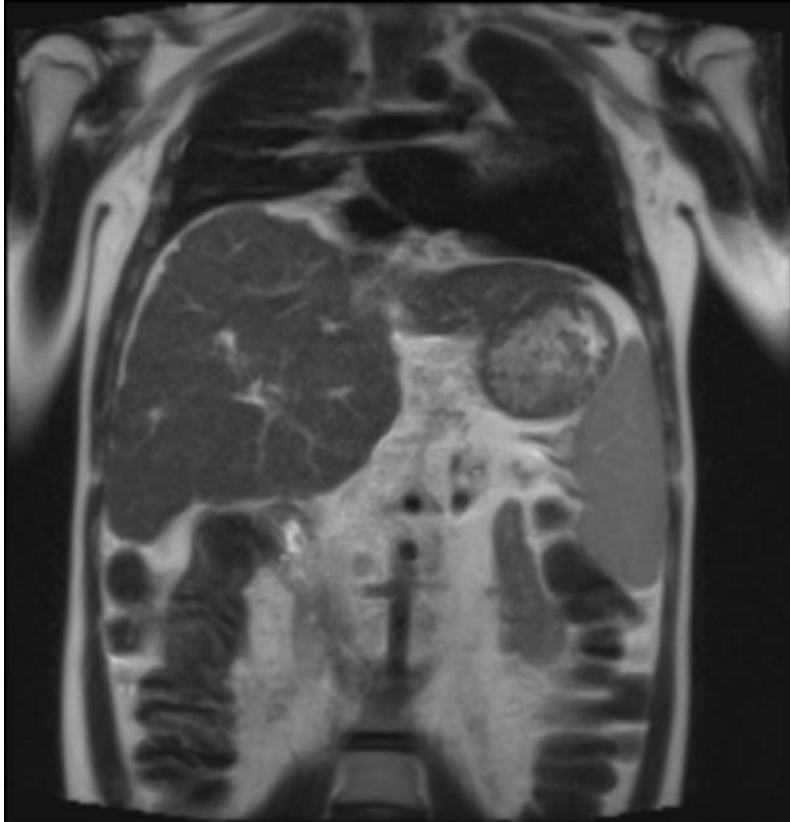
Splenomegalie



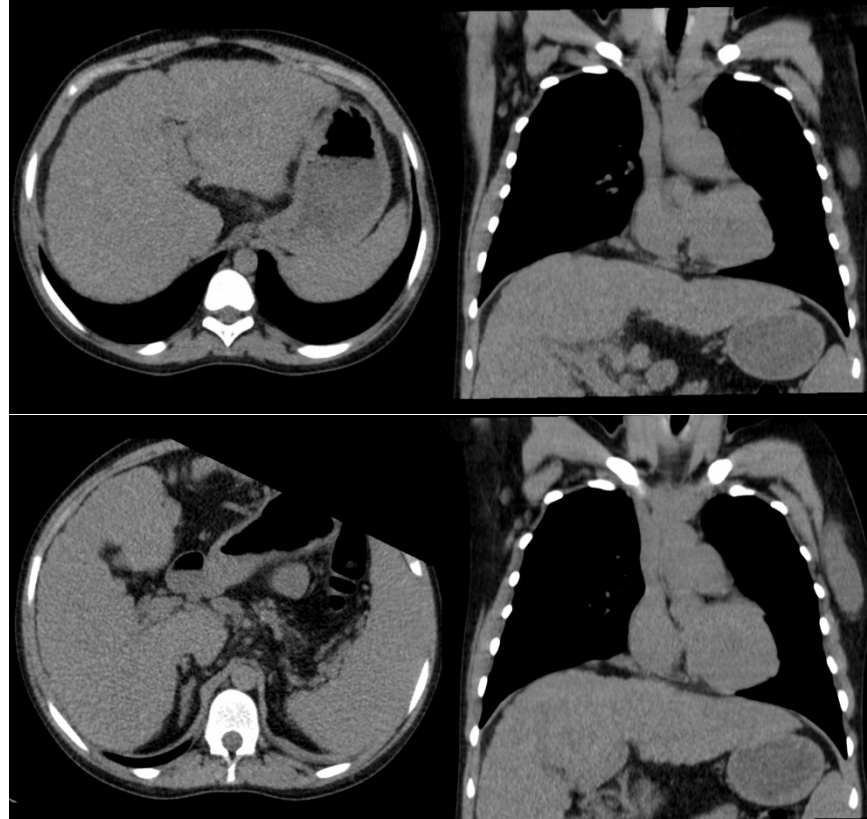


- Pereți colici îngroșați, în contextul hipertensiunii portale;

RM T2 haste Coro



CT nativ – ax/coro



- Ficat cu margini regulate, hipertrofie lob caudat;
- Pancreas atrofic.

Fibroscan

Hepatopatie cronică stadiul F4 Metavir
(ciroză hepatică).

- rigiditate hepatică = 72,8 kPa

Steatoză hepatică severă.

- CAP = 328 dB/m

- încărcare grasă hepatocitară > 66%

Diagnostic

- ✓ Fibroză chistică formă mixtă severă deltaF508/CFTRdel2,3
- ✓ Insuficiență respiratorie cronică
- ✓ Primoinfecție cu *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ Ciroză hepatică decompensată vascular și parenchimatous (clasa Child-Pugh A)
- ✓ Diabet zaharat asociat fibrozei chistice
- ✓ Colopatie portal-hipertensivă
- ✓ Anemie hipocromă microcitară formă ușoară
- ✓ Hipovitaminoză D
- ✓ Insuficiență mitrală minoră

Tratament

- ✓ antibioterapia infecției pulmonare:
 - Ceftamil + Amikozit iv (eradicarea *Pseudomonas aeruginosa*)

- ✓ Pulmozyme 1 nebulă/zi dimineața
- ✓ Rinorex FC 1 f/zi aerosoli
- ✓ Kreon 10000 UI 4x1 cps/zi po la mesele principale,
cu suplimentarea dozei cu încă 1 cps la mese ↑ grăsimi

- ✓ Ursofalk 250 mg 2x1 tb/zi po
- ✓ Liv52 2x2 cpr/zi po
- ✓ Sargenor 2x1 f/zi, 20 zile/lună
- ✓ Spironolactonă 25 mg 2x1 cpr/zi po
- ✓ Nefrix 1 cpr și ½/zi po, o dată la 3 zile
- ✓ Propranolol 10 mg 3x1 cpr/zi po
- ✓ Cod Liver Oil sirop 5 ml/zi po
- ✓ Ibutin 300 mg 1-0-1, o lună
- ✓ Salofalk 500 mg 1-1-1, o lună
- ✓ Spasmomen 1-0-1, 7 zile

- ✓ Insulinoterapie: Novorapid 3x4 U la mesele principale
Lantus 10 U/zi vesperal

Evoluție

Clinic:

- în prezent ușor favorabilă cu:
 - ameliorarea funcției respiratorii și negativarea culturii bacteriene din spută;
 - reducerea ascitei evidențiată clinic;
 - reducerea în dimensiuni a splinei;
 - ameliorarea profilului glicemic.

Paraclinic:

- cultura din aspiratul bronșic: creștere bacteriană ABSENTĂ
- profil glicemic ameliorat.

Concluzii

- ✓ Fibroza chistică nu mai este considerată o boală a copilăriei;
- ✓ Subiectul tranziției ar trebui abordat din perioada precoce a adolescenței;
- ✓ Tranziția de la medicul pediatru la medicina adultului ar trebui abordată multidisciplinar;
- ✓ Implementarea unor programe educaționale;
- ✓ Tranziția la medicina adultului ar trebui optimizată pentru scăderea riscurile asociate acesteia;
- ✓ Tratamentul modulator a modificat radical evoluția FC;
- ✓ Monitorizarea evoluției pacienților cu FC nu se oprește în copilărie, ci se continuă și în viața adultă.

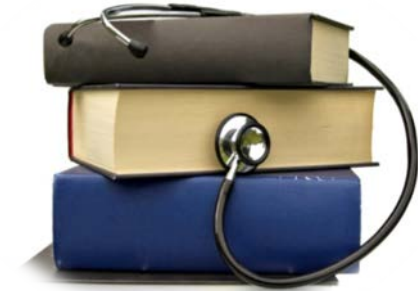
TAKE HOME MESSAGE

Fibroza chistică este o boală cronică complexă care continuă și la adult.

Tranziția bolnavilor cu FC spre medicina adultului reprezintă un proces laborios.

Pacientul cu FC prezintă de multe ori numeroase comorbidități și necesită atenție deosebită.

Referințe bibliografice:



1. Pop LL, Ciuca IM. Protocol terapeutic fibroza chistica (mucoviscidoza) elaborat de Centrul National de Mucoviscidoza – 15.09.2017; revizuit mai 2018.
2. Alexander S, Alshafi K, Anderson AK, Balfour-Lynn I, Bentley S, Buchdahl R. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 7th edition. Royal Brompton Hospital; 2017. Available from: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
3. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:180-193.
4. Castellani C, Assael MC. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2016.
5. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:918-951.
6. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, pancreatic and hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Clin N Am*. 2016;63:679-698.
7. Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol*. 2018;9(20):1-11.
8. Office D, Heeres I. Transition from paediatric to adult care in cystic fibrosis. *Breathe* 2022; 18: 210157 [DOI: 10.1183/20734735.0157-2021].



Vă mulțumesc pentru atenție!