UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ“ DIN TIMIȘOARA

PESCARU CAMELIA CORINA
POPA CRISTIAN GEORGE

FIBROZA CHISTICĂ
LA ADULȚI

MANUALE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2026

AUTORI în ordine alfabetică

1. **Alexandrescu Ionela-Roxana –** Medic rezident pneumolog
2. **Almăjan Bogdan –** Profesor universitar, kinetoterapeut principal
3. **Avram Vlad** – Șef de lucări, medic specialist diabet, nutriție și boli metabolice
4. **Budin Corina-Eugenia –** Conferențiar universitar, medic primar pneumolog
5. **Căprariu Radu-Nicolae –** Asistent universitar, medic specialist radiolog
6. **Ciucă Delia Georgiana –** Asistent universitar, medic primar medicină de familie
7. **Ciucă Ioana –** Profesor universitar, medic primar pneumologie pediatrică
8. **Cîrjaliu Roxana Elena –** Asistent universitar, medic specialist pneumologie
9. **Constantinescu Amalia –** Asistent universitar, medic rezident radiolog
10. **Crișan Alexandru Florian –** Șef de lucrări, kinetoterapeut principal
11. **Crișan-Dabija Adrian –** Conferențiar universitar, medic primar pneumolog
12. **Cojocaru Cristian –** Șef de lucrări, medic primar pneumolog
13. **Colceriu Marius Dorin –** Asistent universitar, medic primar medicină de familie
14. **Fildan Ariadna Petronela –** Profesor universitar, medic primar pneumolog
15. **Herăscu Andreea –** Asistent universitar, medic rezident diabet, nutriție și boli metabolice
16. **Hogea Lavinia Maria –** Profesor universitar, medic primar psihiatru
17. **Hogea Patricia –** Asistent universitar, medic specialist pneumolog
18. **Manolescu Diana-Luminița –** Profesor universitar, medic primar radiolog
19. **Marc Monica –** Conferențiar universitar, medic primar pneumolog
20. **Marițescu Adelina –** Asistent universitar, kinetoterapeut specialist
21. **Nemeș Roxana Maria –** Profesor universitar, medic primar pneumolog
22. **Oancea Cristian –** Profesor universitar, medic primar pneumolog
23. **Papavă Ion –** Conferențiar universitar, medic primar psihiatru
24. **Pescaru Camelia Corina –** Șef de lucrări, medic primar pneumolog
25. **Pop Liviu-Laurențiu –** Profesor universitar, medic primar pediatru
26. **Popa Cristian George –** Medic primar pneumolog
27. **Trușculescu Ana Adriana –** Asistent universitar, medic primar pneumolog
28. **Preotesoiu Ionela –** Asistent universitar, medic specialist pneumolog
29. **Râjnoveanu Ruxandra-Mărioara –** Conferențiar universitar, medic primar pneumolog
30. **Stanciu Ionut Valentin –** Medic rezident pneumolog
31. **Stoicescu Emil-Robert –** Asistent universitar, medic specialist radiolog
32. **Stoicescu Roxana-Georgeta –** Asistent universitar, medic rezident radiolog
33. **Timar Bogdan –** Profesor universitar, medic primar diabet, nutriție și boli metabolice
34. **Tofolean Ecaterina Doina –** Profesor universitar, medic primar pneumolog
35. **Toma Claudia –** Conferențiar universitar, medic primar pneumolog
36. **Țurcanu Adina Magdalena –** Asistent universitar, medic primar pneumolog
37. **Vastag Emanuela –** Șef de lucrări, medic primar pneumolog
38. **Wellmann Norbert –** Asistent universitar, medic specialist pneumolog

Editura „Victor Babeş”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: MANUALE

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Codruţa Şoica

Prof. univ. dr. Daniel Lighezan

Referent științific: Prof. univ. dr. Alis Dema

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN ISBN 978-606-786-607-0

Cuprins

1. FIBROZA CHISTICĂ – DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE 5
2. ETIOPATOGENIA FIBROZEI CHISTICE 8
3. DIAGNOSTICUL FIBROZEI CHISTICE 16
4. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE FIBROZEI CHISTICE 31
5. EXACERBĂRILE ÎN FIBROZA CHISTICĂ 40
6. FIBROZA CHISTICĂ - IMPACTUL ASUPRA SISTEMULUI GASTROINTESTINAL 44
7. FIBROZA CHISTICĂ – IMPACTUL ASUPRA SISTEMULUI HEPATIC 59
8. FIBROZA CHISTICĂ - IMPACTUL ASUPRA METABOLISMULUI 72
9. FIBROZA CHISTICĂ - IMPACTUL ASUPRA APARATULUI REPRODUCATOR 89
10. COMPLICAȚIILE RESPIRATORII ÎN FIBROZA CHISTICĂ 102
11. PREVENIREA ȘI GESTIONAREA COMPLICATIILOR EXTRAPULMONARE ASOCIATE CU FIBROZA CHISTICĂ 120
12. AEROSOLOTERAPIA ÎN FIBROZA CHISTICĂ 129
13. MODULATORI CFTR 137
14. ANTIBIOTICE ȘI ANTIFUNGICE 146
15. TRANSPLANTUL PULMONAR LA PACIENȚII CU FIBROZĂ CHISTICĂ 161
16. REABILITAREA RESPIRATORIE 166
17. NUTRIȚIA ȘI DIETA ÎN FIBROZA CHISTICĂ 182
18. MANAGEMENTUL PSIHOLOGIC ȘI PSIHIATRIC AL CAZURILOR CU FIBROZĂ CHISTICĂ 189
19. IMPORTANȚA MANAGEMENTULUI ȘI RUTINEI ZILNICE ÎN FIBROZA CHISTICĂ 197
20. TRANZIȚIA PACIENȚILOR CU FIBROZĂ CHISTICĂ DIN ÎNGRIJIREA PEDIATRICĂ LA SERVICIILE DE MEDICINĂ A ADULTULUI 204
21. INTEGRAREA ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE ÎN MANAGEMENTUL FIBROZEI CHISTICE 210
22. EXPLORĂRI FUNCȚIONALE LA PACIENȚII CU FIBROZA CHISTICĂ 220
23. IMAGISTICA ÎN FIBROZA CHISTICĂ 231
24. ECHIPA MULTIDISCIPLINARĂ 253
25. IMPACTUL SOCIAL AL FIBROZEI CHISTICE 257
26. TELEMEDICINA ÎN FIBROZA CHISTICĂ 264
ANEXE 273

1. FIBROZA CHISTICĂ – DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Patricia Hogea

1. Definiție

Fibroza chistică (FC) este cea mai comună boală genetică letală în rândul populației caucaziene, monogenică, cu transmitere autozomal recesivă și afectare multisistemică (1).

Boala este cauzată de mutația la nivelul proteinei reglatoare a conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR), un canal anionic, cu expresie importantă în celulele epiteliale prezente la nivelul tractului respirator, gastrointestinal, piele și aparat reproducător. Disfuncția sau insuficiența CFTR se manifestă printr-un polimorfism clinic impresionant, cu afectare respiratorie, digestivă și metabolică (2).

Fenotipul clasic de FC de definește prin următoarele manifestări:

- Manifestări sino – pulmonare: boală pulmonară obstructivă progresivă, bronșiectazii, infecții respiratorii recurente, polipoză nazală, sinuzită cronică, insuficiență respiratorie.
- Manifestări digestive: steatoree datorată insuficienței pancreatice exocrine, diabet zaharat secundar insuficienței pancreatice endocrine, pancreatită, afectare hepatobiliară, ileus meconial, sindrom de obstrucție intestinală distală.
- Alte manifestări: infertilitate masculină, deficit ponderal (3,4).

2. Epidemiologie

FC este cea mai frecventă boală genetică în populația caucaziană, însă afectează toate rasele și etniile. Incidența bolii este variabilă, estimându-se ca fiind de 1:1 000 până la 1:30 000 de nou-născuți vii, în funcție de ascendența genetică a populației (5).

În Europa și SUA incidența bolii este similară, fiind diagnostică la 1: 2 000 – 2 500 de nou-născuți vii. Registrele pacienților cu FC din Europa și SUA include aproximativ 82 000 de persoane diagnosticate. În ceea ce privește incidența bolii în România, aceasta este de 1:2 054 de nou-născuți vii, cifră apropiată de media europeană (4).

Incidența și prevalența FC sunt mult mai scăzute în regiuni geografice precum Asia și Africa, totuși în ultimii ani rata de diagnostic a crescut și în aceste regiuni prin conștientizarea bolii, creșterea accesului la metodele diagnostice și dezvoltarea registrelor de FC (6,7).

Progresele remarcabile în tratamentul pacienților cu FC au ameliorat semnificativ rata de supraviețuire a acestora, speranța de viață în țările dezvoltate fiind de aproximativ 40-50 ani. În ultimii 5 ani, în țările cu sisteme de sănătate bine finanțate, numărul adulților cu FC a crescut considerabil, fiind mai mulți adulți cu FC decât copii. În astfel de țări majoritatea deceselor survin la vârstă adultă (2, 8).

Factorii care influențează speranța de viață în fibroza chistică

1. **Funcția pulmonară** reprezintă cel mai important predictor al supraviețuirii. Scăderea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) este puternic asociată cu mortalitatea - pacienții cu VEMS <40% prezintă un risc de șase ori mai mare de

boală pulmonară severă comparativ cu cei cu funcție pulmonară normală. Fiecare scădere cu 5% a VEMS crește riscul de deces sau transplant pulmonar (9–11).

2. **Starea nutrițională** influențează semnificativ prognosticul. Malnutriția dublează riscul de deces, iar pacienții cu IMC <20,1 kg/m² au un risc substanțial crescut. IMC scăzut este asociat cu un risc de șase ori mai mare de boală pulmonară severă (12).
3. **Exacerbările pulmonare** sunt un factor de risc modificabil major. Pacienții cu exacerbări multiple (>1 în ultimele 3 luni) au un risc de 4,5 ori mai mare de deces, iar fiecare exacerbare suplimentară crește riscul. (10,12).
4. **Infecțiile cronice**, în special cu *Pseudomonas aeruginosa*, cresc de 2,4 ori riscul de boală pulmonară severă și sunt asociate cu declinul accelerat al funcției pulmonare și dezvoltarea bronșiectaziilor (11).
5. **Complicațiile asociate** afectează supraviețuirea. Diabetul zaharat asociat fibrozei chistice crește riscul de deces la femei, iar hipertensiunea pulmonară în stadiile avansate este asociată cu supraviețuire scăzută (12).
6. **Factorii demografici** joacă un rol: sexul feminin este asociat cu supraviețuire mai scurtă, iar vârsta la diagnostic influențează prognosticul - diagnosticul neonatal prin screening permite intervenții precoce și este asociat cu greutate și înălțime mai bune în primul an de viață (12,13).
7. **Genotipul CFTR** influențează severitatea bolii. Aproximativ 85,5% dintre pacienții din SUA au varianta F508del, iar cei cu două variante severe prezintă insuficiență pancreatică exocrină și progresie mai rapidă (9,13).
8. **Terapiile modulatoare CFTR** au transformat prognosticul. Combinația elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor îmbunătățește funcția pulmonară cu 13,8% și reduce exacerbările pulmonare (rata 0,37 vs 0,98), fiind disponibilă pentru aproximativ 90% dintre pacienții cu vârsta ≥2 ani (13).
9. **Îngrijirea multidisciplinară** specializată, incluzând nutriționiști, kinetoterapeuți și asistenți sociali, poate încetini progresia bolii și este asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii (14).

Listă abrevieri

FC – Fibroza Chistică

VEMS – Volumul expirator maxim în prima secundă

IMC – Indicele de masă corporală

CFTR – Conductanță transmembranară a fibrozei chistice

SUA – Statele Unite ale Americii

Bibliografie:

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet [Internet]. 2009;373(9678):1891–904. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519–31.
3. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(5):475–82.
4. Oancea C, Fira-Mlădinescu O, Tudorache V. Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenti. Editura „Victor Babeş"; 2021.
5. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. Annu Rev Med. 2023;74:413–26.
6. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel PR. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. Press Medicale [Internet]. 2017;46(6P2):e87–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.012
7. Scotet V, L'hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. Genes (Basel). 2020;11(6).
8. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(6):584–96.
9. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. JAMA. 2023 Jun 6;329(21):1859. doi:10.1001/jama.2023.8120
10. Ramos KJ, Hee Wai T, Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Rodriguez PJ, et al. Development and Internal Validation of a Prognostic Model of the Probability of Death or Lung Transplantation Within 2 Years for Patients With Cystic Fibrosis and FEV1 ≤ 50% Predicted. Chest. 2022 Oct;162(4):757–67. doi:10.1016/j.chest.2022.05.021
11. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV_1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):125–33. doi:10.1183/09031936.00166412
12. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. Eur Respir J. 2015 Mar;45(3):670–9. doi:10.1183/09031936.00119714
13. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. Journal of Cystic Fibrosis. 2018 Mar;17(2):218–27. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.019
14. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis. CHEST. 2023 Jan;163(1):89–99. doi:10.1016/j.chest.2022.07.004

2. ETIOPATOGENIA FIBROZEI CHISTICE

Camelia Corina Pescaru

1. Introducere

Înțelegerea etiopatogeniei fibrozei chistice (FC) reprezintă fundamentul pentru corelarea manifestărilor clinice cu defectul molecular primar și pentru dezvoltarea terapiilor cauzale actuale. Boala are la bază mutații ale genei CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), care determină alterarea sintezei, procesării sau funcției proteinei CFTR implicate în transportul ionilor de clor și bicarbonat prin canalul ionic localizat la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale (1).

Defectul de transport ionic generează pertubări majore ale echilibrului hidro-electrolitic și ale homeostaziei mucoase ducând la formarea de secreții vâscoase, aderente, retenție de mucus și inflamație cronică la nivelul glandelor exocrine. În fibroza chistică sunt implicate predominant organele dependente de funcția de secreție exocrină (în special plămânii, pancreasul, intestinul, ficatul, sistemul reproducător și glandele sudoripare), Sistemul nervos central (SNC) este, în mod caracteristic, neafectat direct, eventualele manifestări neurologice apărând doar secundar complicațiilor sistemice (2).

Etiopatogenia FC este complexă și multifactorială, integrând atât componenta genetică (etiologică), cât și mecanismele fiziopatologice ulterioare declanșate de disfuncția proteinei CFTR. De asemenea, expresia clinică variabilă a bolii reflectă interacțiunea dintre genotip, factori epigenetici și influențmediu (3).

Capitolul de față prezintă principalele aspecte etiologice și patogenice ale FC, cu accent pe relația genotip-fenotip, mecanismele moleculare implicate și consecințele acestora asupra funcționării organelor afectate.

2. Etiologia genetică

FC este o afecțiune monogenică cauzată de mutații patogene la nivelul genei CFTR, localizată pe brațul lung al cromozomului 7 (mapată la locusul cromozomial 7q31.2). Gena CFTR conține 27 de exoni și codifică o proteină de 1480 de aminoacizi, care funcționează ca un canal de clor reglabil prin AMPc în membrana apicală a celulelor epiteliale şi a mai multor glande exocrine (1).

Structura și rolul genei CFTR

Structura proteinei CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) corespunde unei proteine de aproximativ 1480 de aminoacizi, care funcționează ca un canal de clor implicat în transportul ionilor la nivelul membranei celulare. Aceasta aparține familiei transportorilor ABC (ATP-binding cassette), având o organizare complexă și fiind alcătuită din cinci domenii principale:

1. **Două domenii transmembranare (MSD – Membrane Spanning Domains, MSD1 și MSD2)**, care formează canalul de clor și permit transportul ionilor de clor prin membrana celulară.

2. **Domeniul de reglare (R-domain)**: o regiune de aproximativ 200 de aminoacizi care modulează activitatea canalului, fiind controlată prin fosforilare mediată de protein kinaza A (4).

3. **Două domenii de legare a ATP-ului (NBD – Nucleotide Binding Domains, NBD1 și NBD2)**, responsabile de legarea și hidroliza ATP, furnizând energia necesară funcționării canalului, respectiv proceselor de deschidere și închidere.

Structura tridimensională a proteinei CFTR este esențială pentru funcționarea sa normală, iar mutațiile, precum ΔF508 - cea mai frecventă mutație a genei CFTR, afectează stabilitatea și procesarea acesteia, fiind implicate în patogeneza fibrozei chistice.

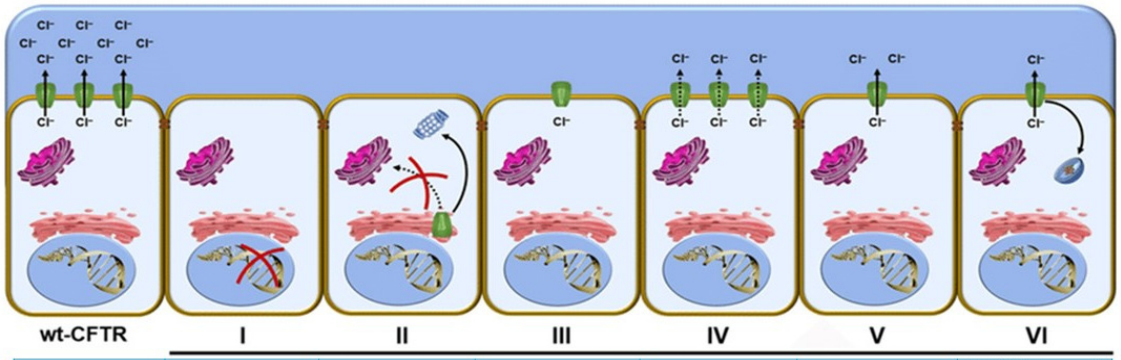
După sinteză, proteina CFTR este procesată și glicozilată la nivelul domeniului MSD2, ulterior fiind transportată către suprafața celulară.

Activarea CFTR reglează fluxul transmembranar de ioni de clor și bicarbonat și influențează indirect activitatea canalelor epiteliale de sodiu (ENaC). Prin acest mecanism, CFTR contribuie la menținerea hidratării și a vâscozității optime a secrețiilor mucoase (5).

Defectul genetic determină sinteza unei proteine absente, reduse cantitativ sau disfuncționale, ceea ce conduce la perturbarea transportului ionic și la modificări ale echilibrului osmotic și ale pH-ului apical (6).

Clasificarea mutațiilor CFTR

Până în prezent, au fost identificate peste 2000 de variante ale genei CFTR, dintre care aproximativ 400 sunt considerate patogene (1). Din punct de vedere funcțional, mutațiile CFTR se clasifică în șase clase principale, în funcție de efectul asupra expresiei și funcției proteinei (7)



Tipul defectului	Lipsa sintezei proteinei	Pliere și procesare anormală a proteinei	Defect în reglarea deschiderii canalului (de gating)	Defect de conductanță al canalului	Cantitate redusă de proteină normală	Instabilitate crescută a proteinei la membrană
Efect principal	Nu se produce proteina funcțională, lipsă de canal de clor	Proteina degradată înainte de membrană în reticolul endoplasmatic	Canal prezent, dar nefuncțional	Canal funcțional parțial, conductanța este redusă, fluxul de ioni de clor est este scăzut	Mai puține proteine funcționale la suprafața membranei, dar cele existente funcționează normal	Degradare accelerată
Exemple	G542X, W1282X, R553X	ΔF508 (cea mai frecventă), G85E, ΔI507, N1303K	G551D, V520F, S549R	R117H, R334W, S1235R	A455E, 1680-886A>G, 2657+5G>A	RΔF508, Q1412X
Abordări terapeutice necesare	Stimularea sintezei proteinei	Corectarea plierii proteinei	Restaurarea funcției canalului	Îmbunătățirea conductanței canalului	Corectarea expresiei genice / maturarea proteinei	Creșterea stabilității proteinei

Figura 1. Distribuția mutațiilor CFTR în clase funcționale. Adaptat după *https://www.researchgate.net/figure/Classes-of-CFTR-mutations-Distribution-of-CFTR-mutations-into-six-functional-classes_fig5_307607531

Majoritatea pacienților cu FC prezintă mutații compuse heterozigote, iar tipul combinației determină severitatea clinică. De exemplu, mutațiile de clasă I–III se asociază cu forme severe (insuficiență pancreatică, afectare pulmonară precoce), în timp ce mutațiile de clasă IV–VI generează fenotipuri mai blânde (4,7). Progresele recente în terapiile modulatorii CFTR au determinat o reclasificare funcțională a mutațiilor în raport cu răspunsul la tratamentele corectoare, potențiatoare sau amplificatoare, aspect esențial pentru medicina de precizie (8).

Distribuția mutațiilor

Cea mai frecventă mutație la nivel mondial este deleția fenilalanine la poziția 508 (ΔF508), prezentă la aproximativ 70-90% dintre pacienții caucazieni și determină o pliere anormală a proteinei, urmată de degradarea sa înainte de a ajunge la membrana celulară. În populațiile nord-europene, această mutație este prezentă la peste 85% dintre pacienți , în timp ce în regiunile sun-europene și mediteraneene, proporția scade la 60-70%, fiind înlocuită parțial de mutații regionale precum G542X, N1303K, W1282X sau R334W (9). În Europa Centrală și de Est, profilul genetic al FC este mai heterogen. Studiile multicentrice europene au evidențiat o frecvență variabilă a mutației F508del (ΔF508) între 55% și 80% în funcție de regiune (10). Această variabilitate genetică are implicații importante în screeningul neonatal, testarea genetică familială și eligibilitatea pentru terapiile modulatoare (3).

În populația pediatrică din România, distribuția genotipurilor CFTR reflectă predominanța mutației F508del, prezentă la aproape jumătate dintre pacienții cu FC, majoritatea fiind homozigoți pentru această variantă. Analizele recente efectuate pe cohorte naționale au confirmat că F508del/F508del reprezintă aproximativ 49% dintre genotipuri, ceea ce plasează România în concordanță cu tendințele observate în Europa Centrală și de Est (11).

Moștenirea autosomal recesivă și consilierea genetică

FC este o boală autosomal recesivă, determinată de mutații patogene la nivelul ambelor copii ale genei CFTR, localizate pe cromozomul 7. Persoanele heterozigote pot transmite gena mutantă descendenților. Pentru un cuplu format din doi purtători, riscul de a avea un copil afectat este de 25% la fiecare sarcină, riscul ca acesta să fie purtător este de 50%, iar probabilitatea ca acesta să nu moștenească nicio mutație este de 25% (12). Consiliera genetică are un rol esențial în managementul FC, atât la momentul diagnosticului, cât și în planificarea familială. Acesta trebuie să includă:

- Informarea familiei privind modul de transmitere autosomal recesiv și riscul de recurență
- Identificarea purtătorilor prin testare moleculară
- Consiliere genetică în vederea planificării reproductive
- Sprijin psihologic și decizional, în acord cu principiile etice și autonomia pacientului.

Identificarea purtătorilor prin testare genetică este indicată pentru rudele de gradul I ale pacienților diagnosticați, precum și pentru cuplurile cu antecedente familiale de FC. Testele moderne utilizează panouri extinse de mutații CFTR, adaptate distribuției regionale, iar în cazurile în care aceastea nu identifică variante patogene, se recomandă secvențierea

completă a genei CFTR (13). Diagnosticul prenatal se realizează prin testarea moleculară a ADN-ului fetal obținut prin biopsie de vilozități coriale (în jurul săptămânilor 10–12) sau amniocenteză (după săptămâna 15) (14). Diagnosticul genetic preimplantațional (PGT-M), disponibil în contextul fertilizării in vitro, permite selecția embrionilor sănătoși sau purtători, evitând conceperea unui copil afectat (14).

După înțelegerea bazei genetice, este esențială analiza modului în care disfuncția proteinei CFTR se traduce în manifestări clinice multisistemice.

3. Mecanisme patogenice la nivel molecular și celular

Disfuncția proteinei CFTR determină o alterare complexă a transportului ionic și a echilibrului hidric la nivelul epiteliilor exocrine. Această dereglare are drept consecință directă deshidratarea secrețiilor mucoase și creșterea vâscozității acestora, fenomen care afectează progresiv multiple organe și sisteme. La nivel respirator, modificările de compoziție ale mucusului conduc la reducerea clearance-ului mucociliar și la retenția secrețiilor vâscoase și aderente în căile aeriene. Acumularea mucusului vâscos favorizează colonizarea bacteriană cronică și menține un status inflamator persistent, caracterizat prin recrutarea predominantă a neutrofilelor și eliberarea masivă de enzime proteolitice și mediatori proinflamatori. Această inflamație cronică duce la distrucție epitelială, bronșiectazii și remodelare progresivă a parenchimului pulmonar (10). În pancreas, obstrucția ductelor exocrine prin dopuri proteice și mucus deshidratat determină retenția enzimelor digestive și distrucție parenchimatoasă, urmată de fibroză și insuficiență exocrină. Afectarea endocrină apare ulterior, în contextul fibrozei avansate și pierderii celulelor insulare, contribuind la instalarea diabetului asociat FC (15). La nivel hepatobiliar, secrețiile biliare vâscoase și eliminarea deficitară a bicarbonatului produc inflamație canaliculară și colestază, evoluând spre fibroză periportală și colangită sclerozantă. În timp, aceste procese pot progresa către hipertensiune portală și insuficiență hepatică (16).

În intestin, alterarea secreției de clor și bicarbonat determină deshidratarea conținutului intestinal și încetinirea tranzitului, explicând predispoziția la sindromul de obstrucție intestinală distală și la ileus meconial la nou-născuți. De asemenea, disfuncția CFTR afectează homeostazia acido-bazică la nivel celular, reducând pH-ul lichidului de suprafață epitelial, ceea ce compromite activitatea peptidelor antimicrobiene și a enzimelor digestive. În glandele sudoripare, incapacitatea de reabsorbție a ionilor de clor și sodiu determină pierderi crescute de electroliți, fenomen utilizat în diagnosticul biochimic al bolii (17).

4. Corelații genotip-fenotip și implicații clinice

Expresia clinică a FC prezintă o variabilitate considerabilă între pacienți, determinată de interacțiunea dintre genotipul individual, genele modificatoare și factorii de mediu. Deși defectul molecular este comun tuturor formelor de boală, modul de manifestare clinică este particular pentru fiecare pacient și nu poate fi anticipat exclusiv pe baza analizei genetice (10). Relația dintre genotip și fenotip este cel mai bine documentată în ceea ce privește afectarea pancreatică și reproductivă, unde gradul de funcție reziduală a proteinei se corelează relativ bine cu tabloul clinic. În schimb, afectarea pulmonară și hepatică reflectă o interacțiune mai complexă, influențată de infecțiile cronice, inflamația locală și răspunsul imun individual (10).

În populațiile europene, inclusiv în România, au fost identificate forme clinice atenuate la pacienți purtători ai unor mutații cu funcție reziduală parțial conservată, la care debutul simptomelor este tardiv sau limitat la anumite organe (18). Un exemplu îl constituie absența bilaterală congenitală a canalelor deferente (CBAVD), care poate reprezenta manifestarea izolată a disfuncției CFTR, impunând testarea genetică și consilierea reproductivă corespunzătoare (18). Expresia clinică este influențată suplimentar de prezența genelor modificatoare, precum *TGFB1*, *MUC5B* și *SLC26A9*, care pot modula gradul de afectare pulmonară și evoluția complicațiilor hepatice (19). De asemenea, factorii epigenetici, statusul nutrițional, infecțiile cronice și expunerea la factori nocivi de mediu pot contribui la variabilitatea fenotipică, chiar în cadrul aceluiași genotip(19).

Identificarea precisă a genotipului CFTR are importanță practică majoră, fiind recomandată în algoritmul diagnostic și terapeutic al FC. Ghidurile europene și internaționale prevăd utilizarea profilului genetic pentru stabilirea eligibilității la terapiile țintite cu modulatori CFTR, care acționează specific asupra defectului molecular identificat (10). Această abordare permite o stratificare mai exactă a riscului clinic și o adaptare a managementului în funcție de profilul funcțional al pacientului.

În prezent, se consideră că relația genotip–fenotip are valoare orientativă, nu absolut predictivă. Interpretarea acesteia trebuie realizată în context clinic integrat, ținând cont de particularitățile individuale, istoricul evolutiv și factorii modificatori ai bolii. În practica medicală, evaluarea combinată a datelor genetice, clinice și funcționale reprezintă standardul actual de îngrijire în cadrul medicinei de precizie (10).

5. Aspecte fiziopatologice sistemice

Procesele fiziopatologice din FC nu se limitează la nivelul organelor exocrine, ci induc o serie de dezechilibre sistemice care contribuie la progresia și severitatea bolii. Inflamația cronică, generată în principal de infecțiile respiratorii persistente, determină eliberarea continuă de citokine proinflamatorii precum IL-1β, IL-6, TNF-α și IL-8, menținând un status inflamator sistemic și o activare persistentă a neutrofilelor (20). Acest răspuns inflamator susținut favorizează catabolismul proteic accelerat, pierderea masei musculare și apariția unui sindrom de caşexie inflamatorie (21). Stresul oxidativ reprezintă un element fiziopatologic central, rezultând din producția excesivă de radicali liberi și din scăderea capacității antioxidante endogene. Deficitul cronic de vitamine antioxidante (A, C și E) amplifică leziunile tisulare și accentuează inflamația sistemică (22).

Tulburările metabolice și nutriționale sunt strâns intercorelate cu inflamația cronică. Insuficiența pancreatică exocrină produce maldigestie și malabsorbție, cu carențe de vitamine liposolubile (A, D, E, K), pierdere ponderală și întârzieri de creștere (23). Diabetul asociat FC (CFRD) se dezvoltă frecvent, ca rezultat al distrucției celulelor β pancreatice și al rezistenței periferice la insulină, fiind influențat de inflamație și stres oxidativ. Dezechilibrele electrolitice, în special hiponatremia și hipocloremia, sunt frecvente la pacienții supuși pierderilor mari de sare prin transpirație, mai ales în condiții de efort sau expunere la temperaturi ridicate (24).

Afectarea scheletică și musculară reprezintă consecințe importante ale proceselor sistemice. Osteopenia și osteoporoza au etiologie multifactorială, implicând deficitul de vitamina D, inflamația cronică, imobilizarea relativă, malnutriția și utilizarea

glucocorticoizilor. Scăderea masei musculare este determinată de dezechilibrul între sinteza și degradarea proteică, accentuat de hipoxie și stres inflamator. Aceste modificări reduc performanța fizică și agravează prognosticul funcțional (25). Hipoxia cronică și inflamația persistentă contribuie la apariția hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic, iar stresul oxidativ accentuează disfuncția endotelială și modificările vasculare. La nivel renal, deshidratarea repetată, pierderile de sare și expunerea la medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, antiinflamatoare) pot induce afectare funcțională, justificând monitorizarea atentă a funcției renale (24).

Disfuncțiile endocrine și cele ale sistemului reproducător contribuie la complexitatea manifestărilor sistemice ale fibroza chistică.

Tulburările de creștere, întârzierea pubertară și modificările axei hipotalamo-hipofizo-gonadale se asociază cu statusul nutrițional deficitar și inflamația cronică. La bărbați, CBAVD determină infertilitate obstructivă, iar la femei, vâscozitatea crescută a secrețiilor cervicale poate reduce fertilitatea, deși rezultatele reproductive s-au îmbunătățit semnificativ în ultimele decenii (26).

Pe lângă afectările somatice, inflamația sistemică și stresul cronic se corelează frecvent cu tulburări anxioase și depresive, care influențează negativ aderența la tratament și calitatea vieții. Integrarea suportului psihologic în îngrijirea multidisciplinară s-a dovedit esențială pentru menținerea echilibrului general și a prognosticului pe termen lung (24). În ansamblu, aspectele fiziopatologice sistemice reflectă interacțiunea complexă dintre inflamația cronică, stresul oxidativ, dezechilibrele metabolice și tulburările endocrine, reprezentând o componentă majoră a evoluției bolii și a calității vieții pacienților.

Progresele terapiilor modulatoare CFTR au transformat FC dintr-o boală fatală în copilărie într-o afecțiune cronică tratabilă, cu o supraviețuire medie depășind 50 de ani. Înțelegerea etiopatogeniei moleculare rămâne cheia extinderii acestor terapii către toate genotipurile și către o abordare curativă, precum terapia genică și editarea genomică CRISPR-Cas9.

Listă abrevieri

FC – fibroză chistică
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
SNC – Sistem nervos central
Fdel508/ΔF508 - deleția fenilalanine la poziția 508
CBAVD - absența bilaterală congenitală a canalelor deferente
CFRD - Diabetul asociat fibrozei chistice

Bibliografie

1. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet [Internet]. 2015 Jan 11 [cited 2025 Oct 16];16(1):45–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404111/
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 [cited 2025 Oct 16];1(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189798/

3. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. Front Pharmacol [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2025 Oct 16];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153386/
4. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Oct 16];74(1):129–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709245/
5. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Oct 16];74(1):93–115. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27714410/
6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Oct 16];8(1):65–124. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570318/
7. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Oct 16];4(8):662–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053340/
8. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med [Internet]. 2018 Oct 25 [cited 2025 Oct 16];379(17):1612–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334692/
9. Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, et al. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. Journal of Pediatrics [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Oct 20];181:S27-S32.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129809/
10. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jun 16];8(1):65–124. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570318/
11. View of Genetic and clinical factors influencing CF-associated liver disease: the impact of SERPINA1 variants and CFTR genotypes in Romanian pediatric cystic fibrosis patients [Internet]. [cited 2025 Oct 20]. Available from: https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/2801/3236
12. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. Journal of Pediatrics [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Oct 20];181:S4-S15.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129811/
13. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 21];23:12–28. Available from: http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
14. Zhang H, He J, Teng Y, Shi Q, Liu F, Peng C, et al. Non-invasive prenatal testing for dominant single-gene disorders using targeted next-generation sequencing. QJM [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Oct 21];118(5):344–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39982402/
15. Madácsy T, Pallagi P, Maleth J. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular Ca2+ Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas. Front Physiol [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2025 Oct 21];9:1585. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6306458/
16. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, Sathe M, Bodewes F, Bowen M, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. Hepatology [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Oct 21];79(5):1220. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11020118/

17. Bertozzi F, Scudieri P, Terlizzi V, Pedemonte N, Pacheco ML, Mésinèle J, et al. Modifier Factors of Cystic Fibrosis Phenotypes: A Focus on Modifier Genes. International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 14205 [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2025 Oct 21];23(22):14205. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14205/htm
18. Walicka-Serzysko K, Peckova M, Noordhoek JJ, Sands D, Drevinek P. Insights into the cystic fibrosis care in Eastern Europe: Results of survey. J Cyst Fibros [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Oct 21];17(4):475–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681443/
19. Ward A, Mauleon R, Ooi CY, Rosic N. Impact of Gene Modifiers on Cystic Fibrosis Phenotypic Profiles: A Systematic Review. Hum Mutat [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 21];2024(1):6165547. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11919198/
20. Mall MA, Hartl D. CFTR: Cystic fibrosis and beyond. European Respiratory Journal [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Jun 20];44(4):1042–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925916/
21. Shanthikumar S, Ranganathan SC, Saffery R, Neeland MR. Mapping Pulmonary and Systemic Inflammation in Preschool Aged Children With Cystic Fibrosis. Front Immunol [Internet]. 2021 Oct 15 [cited 2025 Oct 21];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34721395/
22. Yavuz H, Kumar M, Goswami HB, Erdbrügger U, Harris WT, Skopelja-Gardner S, et al. Diagnosis and Emerging Biomarkers of Cystic Fibrosis-Related Kidney Disease (CFKD). Journal of Clinical Medicine 2025, Vol 14, Page 5585 [Internet]. 2025 Aug 7 [cited 2025 Oct 21];14(15):5585. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/14/15/5585/htm
23. McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Oct 21];121(8):1591-1636.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565399/
24. Mall MA, Burgel PR, Castellani C, Davies JC, Salathe M, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 21];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39117676/
25. Tomlinson OW, Barker AR, Fulford J, Wilson P, Shelley J, Oades PJ, et al. Skeletal muscle contributions to reduced fitness in cystic fibrosis youth. Front Pediatr [Internet]. 2023 Jul 10 [cited 2025 Oct 21];11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37388288/
26. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Oct 21];18 Suppl 2:S95–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679735/

3. DIAGNOSTICUL FIBROZEI CHISTICE

Ana Adriana Truşculescu

1. Evaluarea Prenatală (1)

1.1. Semne de alarmă

- Dilatări anse intestinale,
- Calcificări peritoneale,
- Intestin hiperecogen fetal,
- Istoric familial pozitiv (alte cazuri în familie)

1.2. Diagnostic prenatal:

- Amniocenteză;
- Biopsie vilozități coriale.

2. Screening neonatal (2),(3)

2.1. Informații generale (4)

- Introdus in anii 1970
- Se bazează pe determinarea *tripsinogenului imunoreativ (TIR)* din sângele nou -născutului (formă inactivă o enzimei tripsină, produsă de pancreas, cu rol esențial în digestie proteinelor →↑ în insuficientă hepatică).
- Facilitează diagnosticul precoce al afecțiunilor, dar nu este specific pentru aceasta boală. Măsurarea nivelului de TIR oferă o primă evaluare a funcţiei pancreatice si poate ajuta la identificarea precoce a nou-născuților cu risc de fibroză chistică → *Nu este un test diagnostic, ci selectează persoane cu risc crescut.*
- Permite optimizarea tratamentului cu realizarea ratei de crestere în greutate, reducere ratei spitalizărilor.

2.2. Metodologie și algoritm de testare TIR

- Consimțământ informativ –
  - Informare, semnătura mamei
  - Se specifică că vor fi anunțați doar dacă este pozitiv
- Recoltare – 1 pic de sânge în similar timp cu recoltarea pentru fenilcetonurie si hipotiroidism congenital
- Populația de screening -*toți nou-născuții(NN)***:** Indiferent dacă au sau nu simptome la naștere
- Când se recoltează sângele **:**
  - *Nou- născuți normoponderali***:** Între a 3-a și a 5-a zi de viață (dacă se externează în ziua 2)
  - *Nou- născuți prematuri***:** Același interval, dar cu o monitorizare diferită .
  - *Nou -născuți care au nevoie de îngrijiri intensive***:** TIR se poate recolta până la vârsta de maxim 8 săptămâni (56 zile de viață).

- Figura 1 ilustrează *algoritmul de diagnostic pentru fibroza chistică la nn*, inițiat prin măsurarea nivelului de TIR la nou-născuți, între zilele 2 și 5 de viață. În cazul în care rezultatul testului este pozitiv (≥ 70 µg/L), se efectuează o retestare folosind același eșantion. Dacă și rezultatul retestării este pozitiv, se recomandă o retestare suplimentară la intervale de 14-21/21-28 de zile. Un rezultat pozitiv considerat (≥ 40µg/L- veziFig 2A) în această etapă impune efectuarea testului sudorii în Centrele specializate pentru fibroza chistică. Rezultatele negative sunt interpretate ca fiind normale. Pragul pentru TIR recomandat de producător este de 70 µg/L.

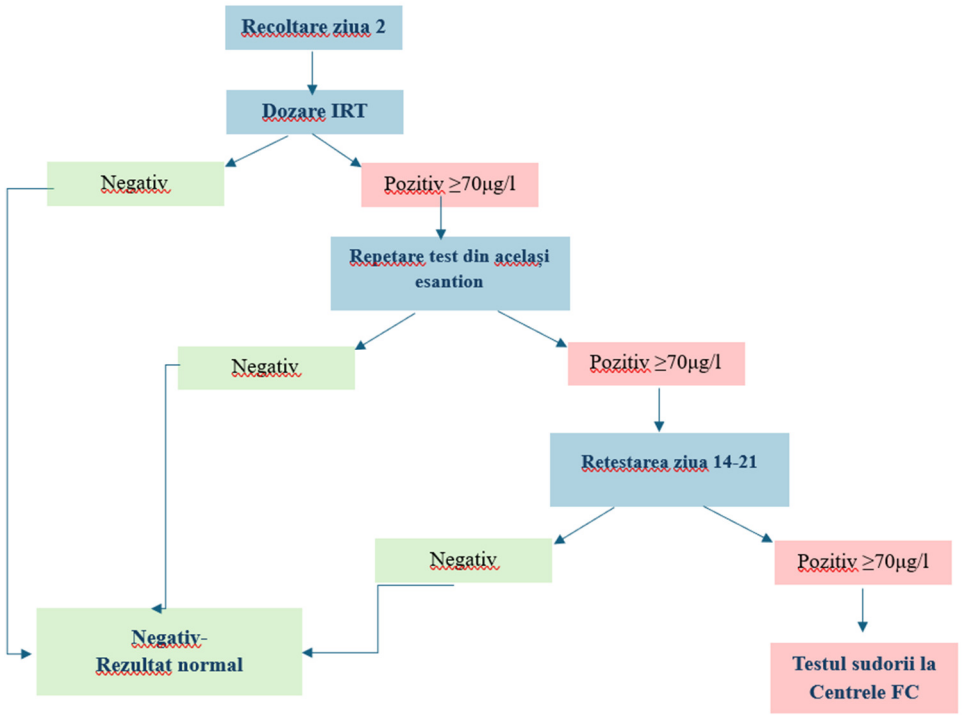


Fig. 1. Algoritm de diagnostic regional pentrul Screening Neonatal pentru Fibroza Chistică prin Programul national de Screening Neonatal pentru Fibroza Chistică
(Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu",București).
Cut-off-ul ptr TIR recomandat de producător este de 70mcg/l

- În cazul asocierii ***unor factori de risc*** (AHC pozitive pentru FC, semne de alarmă prenatal)- →test genetic după primul TIR
- Sugar cu diagnostic prezumtiv de FC identificat prin SNN va fi tratat corespunzător până la stabilirea diagnosticului definitiv.
- La nou-născutul a cărui mamă a primit tratament modulator CFTR →SNN poate fi negativ, TS cu valori mai mici

Screening-ul neonatal pentru fibroza chistică este o componentă esențială a îngrijirilor neonatale. Identificarea precoce a acestei boli permite inițierea tratamentului optim și îmbunătățirea semnificativă a prognosticului. Este important ca toți medicii implicați în îngrijirea nou-născuților să fie familiarizați cu procedura de screening și cu importanța diagnosticului precoce.

2.3. Valori crescute TIR:

- Trisomie 13, trisomie 18,
- Infecții congenitale, insuficiență renală, atrezia intestinală, stres perinatal

3. Instrumente de diagnostic în FC:

3.1. Testul sudorii (5),(6), - test în vivo

- Diagnostic clasic pornind de la semne / simptome
- Este ***standardul de aur*** în protocolul de diagnostic al FC
- Evidențiază disfuncția CFTR→permite aprecierea concentrației de ioni de clor în transpirația copilului /adultului
- Metode de efectuare a testului sudorii Metoda Gibson-Cooke
- Metode expres automatizate: sistemul Macroduct (Wescor Company, SUA), Exudose (Franța), care include tehnici de stimulare a transpirației, colectare și analiză a transpirației
  - I etapă – stimularea transpirației prin electroforeză cu pilocarpină (durată 5 minute)
  - II etapă – colectarea transpirației timp de 30 minute
  - III etapă – analiza automatizată a transpirației colectate

Interpretare- Rezultatul testului sudorii pot fi negativ, echivoc sau pozitiv, iar în funcție de acestea se decide dacă este necesară testarea ADN-ului molecular pentru identificarea mutațiilor genetice asociate fibrozei chistice- vezi Fig 2B

- Valori normale < 40 mmol/l (sau <30 mmol/l la sugar, copilul mic)- se vor evalua în dinamică timp de 1 an
- Valori echivoce (de limită) 40-60 mmol/l (se repetă testul și apoi se testează molecular CFTR)
- Valori pozitive > 60 mmol/l

5-10 % din adolescenții și adultii sănatosi pot avea valori peste 60 mmol/l.

Testul sudorii va pune diagnosticul la până la 98% dintre pacienți, dar ***este mult mai puțin fiabilă la pacienții cu manifestări atipice ale bolii.***

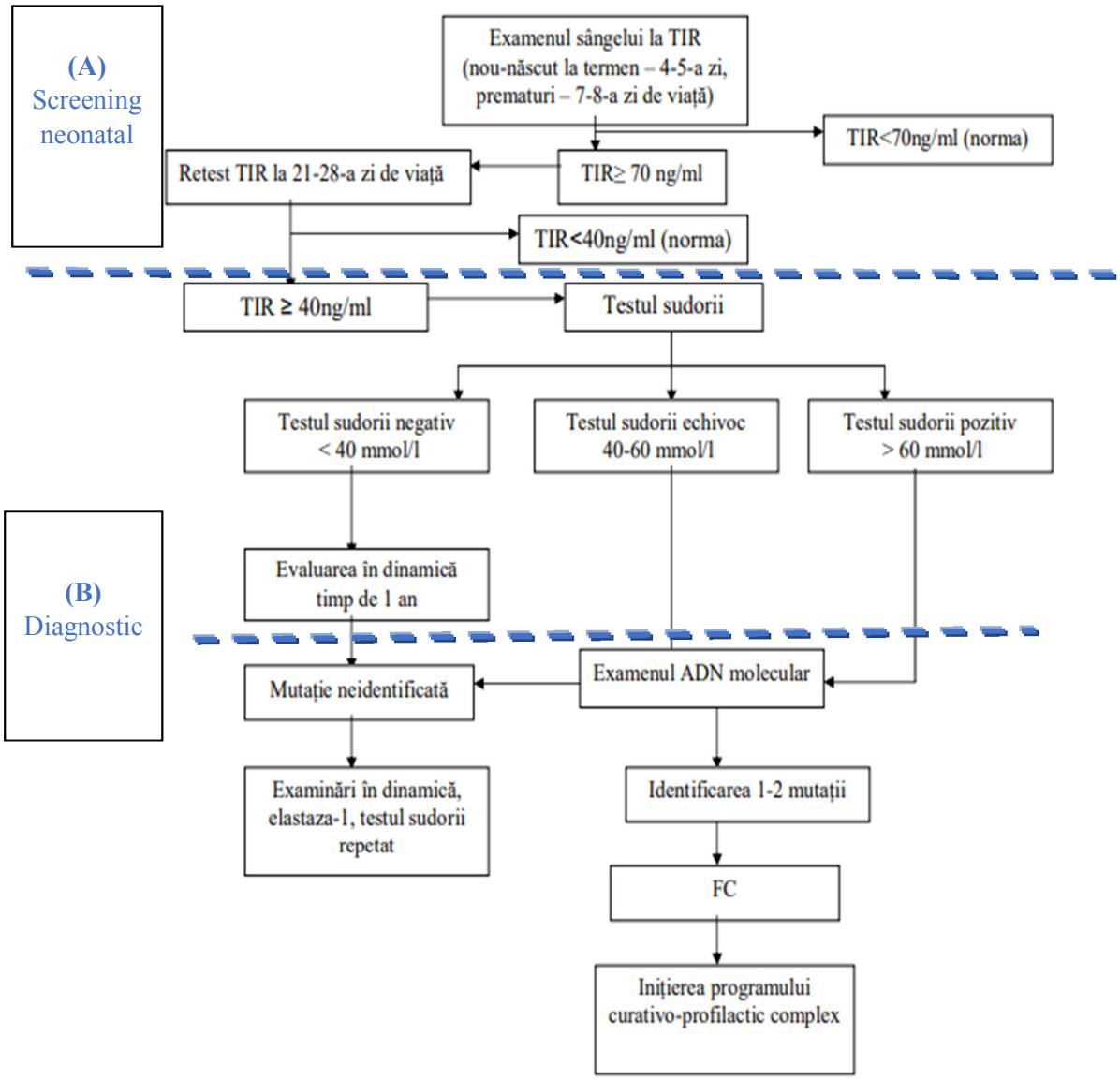


Fig. 2. **Algoritm de testare screening și diagnosticare a nou născuților.**

Fig. 2A- Screeningul la noi născuți prin examinarea sângelui ptr tripsinogenul imunoreactiv-TIR; În cazul asocierii unor factori de risc (AHC pozitive pentru FC, semne de alarmă prenatal)- →test genetic după primul TIR.

Fig. 2B- prezintă pașii de urmat în vederea evaluării diagnosticului de FC la NN cu test pozitiv al sudorii. FC- fibroză chistică

- **Se impune testul sudorii la** pacienții cu semne și simptome în sfera ORL, pneumologică și gastrică, dar și pentru alte asocierii ce trebuie să ridice un semnal de alarmă (7): vezi Tabelul 1

Tabelul 1 -Ansamblul de manifestări sinopulmonare, digestive sau alte asocierii care impun efectuarea testul sudorii

Manifestari sinopulmonare	Manifestari digestive	Alte asocierii
Tuse cronică	Ileus meconial, icter colestatic	Istoric familial de FC
Wheezing recurent	Diaree cronică cu steatoză	Frați decedați ca nn sau sugari, fără diagnostic
Pneumonie recurentă	Prolaps rectal recurent	Gust sărat al transpirației, cristale de sare pe piele
Hiperinflație pulmonară timpurie și persistentă	Vărsături inexplicabile	Stagnare în greutate sau creștere lentă
NS (sindrom nefrotic) fugaceu sau recurent	DIOS (obstrucție intestinală distală)	Sindrom de pierdere de sare
Atelectazie fugacee sau recurentă	Pancreatită recurentă	Șoc termic
Dificultăți de respirație, tromboză (SA, PA - artere sistemice și pulmonare)	Ciroză și hipertensiune portală	Diateză hemoragică, hipoprotrombinemie neonatală
Polipoză nazală	Apendice mucos infiltrat	Edem hipoproteic
	Invaginație intestinală recurentă sau la vârste neobișnuite	AF pompat, orbire nocturnă (deficiență de vitamina A)
	Ileus meconial, icter colestatic	Calcificări scrotale
		Azoospermie obstructivă
		Pubertate întârziată, hipocratism digital

- **Valori fals-pozitive testului sudorii** ce pot apărea fie secundar anumitor boli(care sunt ilustrate în tabelul 2), dar și secundar adminstrării unor medicamnete cum sunt corticosteroizi (7)**:**

Tabelul 2-Condițiile care pot favoriza un test al sudorii fals pozitiv

Maladii care pot prezenta rezultate fals pozitive ale testului sudorii:		Medicament care pot determina rezultate fals pozitive ale testului sudorii:
SIDA	Hipotrofie severă (caşexie)	Tratament sistemic cu GCS
Insuficiență a funcției suprarenale	Anorexie nervoasă	
Pseudohipoaldosteronism	Sindrom Moriac	
Sindrom Down	Mucopolizaharidoză	
Sindrom Klinefelter	Diabet insipid nefrogenic	
Dermatită atopică	Pancreatită cronică	
Displazie ectodermală	Hipogamaglobulinemie	
Sindrom colestatic familial	Boala Celiacă	
Fucosidoză, glicogenoză tip II, Deficiență de glucozo-6-fosfat	Sindrom febril, sindrom de deshidratare	
Hipotiroidism, hipoparatiroidism familial		

- **Valori fals-negative ale testului sudorii**
  - Erori tehnice
  - Testarea nou-născuților în primele zile de naştere
  - Hipoproteinemie, edeme hipoproteice
  - Cantitate insuficientă a transpiraţiei

3.2. Testarea genetică (1),(8),(9)

Există 2 tipuri de analiză:

- **Analiza mutațiilor CFTR:** panel ce testează doar cele mai frecvente/comune mutații cauzatoare de FC
- **Analiza completă a genei CFTR:** panel ce include secvențierea genei și analiza deleților/duplicațiilor pentru a detecta mutații CFTR mai puțin frecvente.

În prezent, există cel puțin 2000 de variante identificate în gena *CFTR* , deși nu toate sunt asociate cu tabloul clinic al FC. Mutațiile se încadrează în diferite clase (I-VI) în funcție de mecanismul prin care afectează proteina CFTR(efect asupra sintezei și funcției proteinei CFTR), cea mai frecventă în populația caucaziană fiind o mutație de clasă II, F508del (anterior) F508.

În general, pacienții cu mutații de clasa I, II sau III prezintă simptome severe ale bolii. Pacienții cu mutații de clasa IV, V sau VI prezintă simptome ușoare.

Site-ul web CFTR2 este o resursă în creștere care oferă date excelente despre mutațiile genelor și efectele așteptate ale acestora. A se vedea www.cftr2.org (10). CFTR2 conține doar informații despre cele mai frecvente 322 de variante CFTR. Panoul poate fi

influențat de demografia populației și de prevalența mutațiilor în acea populație (2) . mutații multiple au impact fenotipic variabil.

Indicațiile pentru genotipizare includ următoarele:

- Ca ***parte a evaluării diagnosticului*** (cu excepția cazului în care indicele clinic de suspiciune este scăzut și TS, cu Cl <30 mmol/l) și ***management corespunzator de caz***(terapie țintită cu modulatori de CFTR)
- ***Screening-ul altor membri ai familiei*** (deși, în general, frații vor avea un test al sudorii mai degrabă decât o analiză genetică). Se recomandă ca testarea statusului de purtător să fie efectuată la frați, când aceștia sunt suficient de mari pentru a decide dacă doresc acest lucru (la mijlocul adolescenței).
- ***Screening-ul partenerului*** pacientului, dacă se dorește să se întemeieze o familie.

Pe baza cunoștințelor actuale, analiza genotipului nu trebuie utilizată pentru a ghida prognosticul la un pacient individual, cu excepția rar (și cu precauție) în cazul mutațiilor asociate de obicei cu suficiența pancreatică (de exemplu R117H). *Starea funcției pancreatice trebuie evaluată prin analiza elastazei fecală în toate cazurile.*

Deși studiile au arătat un fenotip pulmonar mai ușor în anumite grupuri precum acestea, au fost descriși și pacienți cu boală pulmonară tipică, severă, de aceea este mai bine să nu se prognostice în cazuri individuale. De asemenea, pot apărea ocazional probleme cu un diagnostic genetic de FC la un pacient care este asimptomatic, fără fenotip aparent de FC. Acestea trebuie discutate cu consultantul.

3.3. Alte teste cu scop suportiv (2):

Elastaza fecală : ↓ în FC cu insuficiență pancreatică (de obicei <15 mcg/g).

- Normal > 200 mcg/g scaun
- Insuficiență pancreatică ușoară/moderată 100-200 mcg/g scaun
- Insuficiență pancreatică severă < 100 mcg/g scaun

 Statusul funcției pancreatice trebuie confirmat prin analiza elastazei fecală în toate cazurile!

Investigațiile electrofiziologice-funcționale (*diferența de potențial nazal(Dif.PN)* - evalueaza funcția CFTR de la nivel nasului- test în vivo , *măsurarea curentului de scurtcircuit intestinal(MCI)*- de la nivelul mucoasei rectale- test ex vivo) trebuie efectuat într-un centru cu o experiență considerabilă a procedurii. (6),(12),(13)

- ***Măsurarea diferenței de potențial nazal*** (măsurată în vivo la nivelul foselor nazale*)* profită de cele două componente principale ale transportului ionic mediat de CFTR în tractul respirator: secreția Cl^- și absorbția de Na^+. În CF, lipsa CFTR funcțională în membrana apicală are ca rezultat o secreție defectuoasă de Cl^-, cuplată cu hiper-absorbție Na^+. Dif.PN măsoară tensiunea creată de Cl^- și Na^+ pe măsură ce se deplasează peste epiteliu. De ex : o diferență de potențial inițială mai negativă și nicio diferență în diferența de potențial nazal după administrarea unei soluții fără clor.

- ***MCI***- metodă invazivă de diagnostic prin prelevarea unei probe de biopsii intestinale de la nivelul rectului și evaluată ex vivo. Valoarea curentului de scurtcircuit reflectă activitatea transportorilor ionici de la nivelul mucoasei intestinale. O creștere a curentului de scurtcircuit indică o creștere a transportului activ de ioni, în timp ce o scădere indică o inhibare a acestui transport.

4. Diagnosticul pozitiv (14),(2)

- **Minim 1 trasătură fenotipică de FC prezentă** (caracteristici clinice sugestive ale CF, inclusiv, dar fără a se limita la, bronșiectazii difuze și culturi pozitive de spută pentru un agent patogen asociat CF -în special P. Aeruginosa; insuficiență pancreatică exocrină; sindromul de pierdere a sării și azoospermia obstructivă la bărbați).

sau

- **Istoric familial de FC** (Rudă de gradul I)

sau

- **Test screening neonatal pozitiv .**

Și (+)

- **Dovada anomalii proteinei CFTR prin:**
  - ***Testul sudorii pozitiv*** la 2 determinări;
  - ***Test genetic pozitiv*** : cu două mutații cauzatoare de FC identificate în trans (s-a moștenit o mutație de la fiecare părinte , fiecare mutație pe alele diferite) și clasificate în baza de date https://www.cftr2.org/

sau

- Demonstrarea unui ***transport ionic anormal la nivelul epiteliului nazal*** la 2 determinări diferite.

 Se recomandă ca toți pacienții cu suspiciune de FC să fie investigați prin testul sudorii și analiza genetică CFTR. Aceste investigații sunt esențiale pentru confirmarea diagnosticului și pentru o abordare terapeutică optimă, adaptată la profilul genetic al fiecărui pacient. Identificarea mutațiilor genetice permite o evaluare precisă a riscului de complicații și o planificare terapeutică individualizată.(6)

În Fig 3 este ilustrată diagrama ce este menită să asigure un proces riguros pentru confirmarea sau excluderea *fibrozei chistice în populația generală* pornind de la *suspiciunea de FC* (pe baza screeningului pozitiv, simptome clinice tipice sau un membru al familiei cu FC). Urmează pașii:

1. **Testul sudorii**:
   - Pozitiv: FC confirmată.
   - Negativ: FC este puțin probabilă.
   - Borderline: Se repetă testul.
2. **Analiza mutației CFTR**: Dacă testul sudorii este borderline.
3. **Analiza completă a genei CFTR**: Dacă există o mutație.
4. **Testare fiziologică CFTR**: Dacă există mutații de semnificație necunoscută.

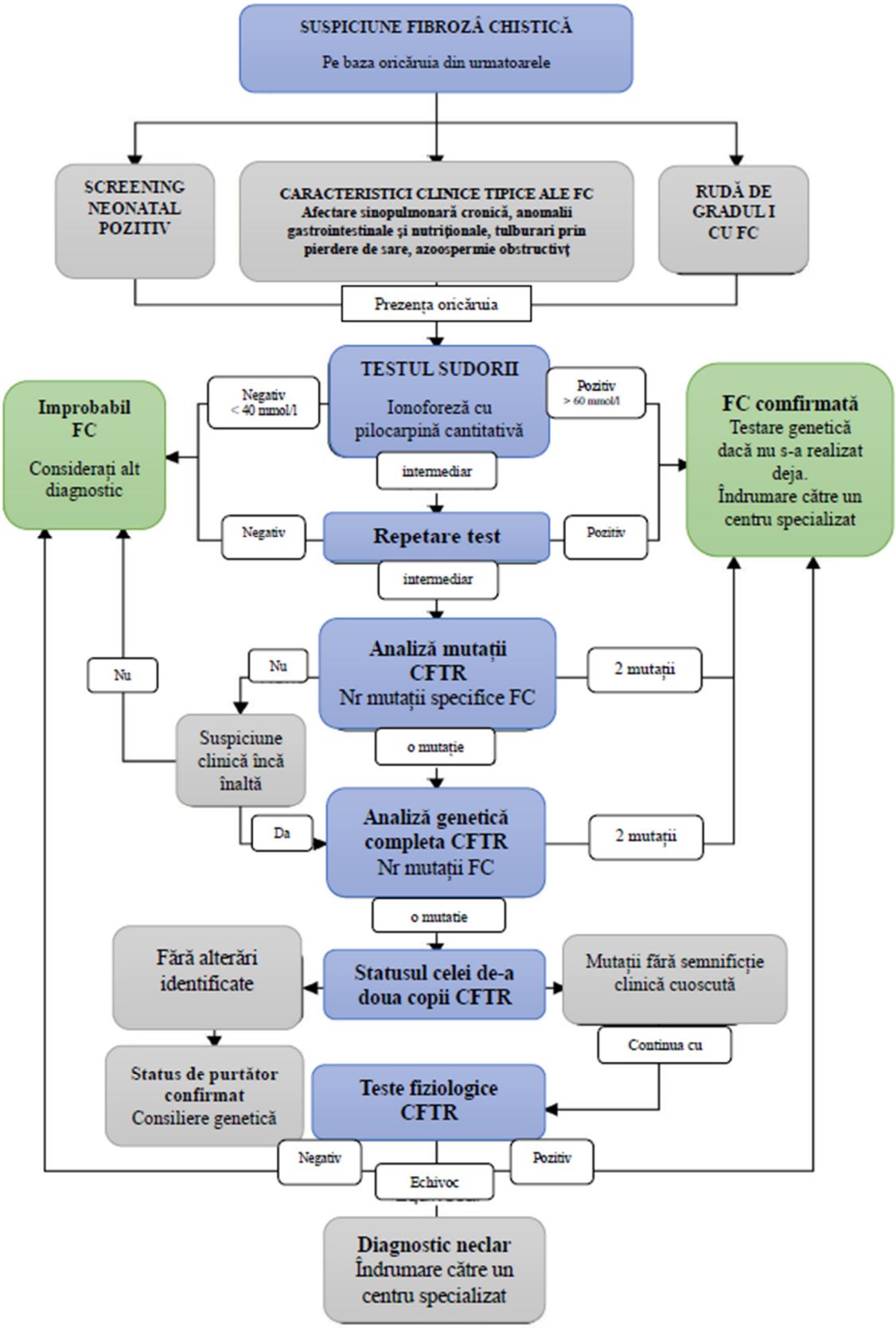


Fig. 3. **Algoritm de testare și diagnosticare în populația generală.**
FC-fibroză chistică, CFTR-RD-; DifPN- diferența de presiune intranazală; MCI- măsurarea curentului intestinal; VVCC- Variantelor cu Consecințe Clinice Variabile; VUS- Variante de Semnificație. Adaptat dupa(2),(6), (15),(16)

5. Fibroză chistică sau nu?

5.1. Diagnosticul tardiv al FC (17)

Înainte de implementarea screening-ului neonatal pentru FC majoritatea cazurilor erau diagnosticate pe baza simptomelor clinice la copii mai mari sau adult. Cu toate acestea , odată cu introducerea screening- ului neonatal, cea mai mare parte a cazurilor noi de FC sunt identificate încă din primele luni de viață , cu imbunătătirea semnificativă a prognosticului si speranței de viață.

Deși screening-ul neonatal a îmbunătățit diagnosticul precoce, există încă o proporție semnificativă de pacienți cu FC diagnosticați ulterior prin prezentarea simptomelor. Acești pacienți pot fi: pacienți pediatrici care au ratat screeninigul neonatal, fie cu SNN fals negativ, fie adulti cu forme atipice de boală, mai ușoare, asociate cu mutații genetice care determină un fenotip mai puțin sever. (18)

Deoarece exprimarea bolii FC este foarte variabilă, diagnosticul la vârsta adultă apare și poate fi mai dificil, mai ales dacă IMC este normal (până la 10% dintre pacienți sunt cu funcție pancreatică normală). Acești pacienți au adesea un TS la limită și boala lor este de obicei denumită CF „atipică" sau „nonclasică".

Și pentru aceste categorii de pacienți pentru confirmarea diagnosticului de FC, este necesar un TS cu rezultat al Cl^- din sudoare ≥ cu 30 mmol/L, confirmat printr-o analiză genetică a genei CFTR. (19)

5.1.1. Sindrom metabolic legat de CFTR(CRMS=CFTR-Related Metabolic Syndrome) (8) ,(6)

Diagnosticul neconcludent pozitiv al CRMS mai este cunoscut și sub denumirea de-Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis(CFSPID).

Termenul CRMS/CFSPID poate fi aplicat *unui sugar cu un SNN pozitiv* și:

- fie Cl^- din sudoare < 30 mmol/L și 2 mutații CFTR, dintre care una are consecințe fenotipice neclare
- fie Cl^- din sudoare între 30 și 59 mmol/L și < 2 mutații CFTR care cauzează FC.

Sugarii cu CRMS/CFSPID pot fi identificați numai prin SNN. În general, sugarii cu CRMS sunt funcție pancreatică normală și indicii nutriționali normali. TS seriate și analiza genetică extinsă par a fi utile în identificarea sugarilor cu CRMS/CFSPID care vor dezvolta FC.

5.2. Tulburări legate de CFTR (CFTR-RD)(20),(21)

Reprezintă „o entitate clinică asociată cu disfuncția CFTR care nu îndeplinește criteriile de diagnostic pentru CF."

Testele diagnostice neconcludente pot apărea și în evaluarea *pacienților în vârstă* care prezintă *una sau mai multe caracteristici clinice asociate cu disfuncția CFTR, dar care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru FC*. Termenul de tulburare legată de CFTR (CFTR-RD) este folosit pentru a descrie acest grup de pacienți. Pacienții cu CFTR-RD au un singur organ afectat, dar nu au toate caracteristicile clinice ale FC.

Condițiile asociate cu CFTR-RD includ:

- bronșiectazie;
- sinuzită cronică;
- pancreatită recurentă/cronică; şi
- azoospermie/absenţa congenitală a canalului deferent.

Pacienții cu CFTR-RD, spre deosebire de sugarii cu CRMS, sunt *simptomatic*i. Termenul nu trebuie aplicat la sugarii identificați prin SNN. *Atât în CRMS/CFSPID, cât și în CFTR-RD, testarea diagnostică pentru CF este neconcludentă.*

Similar cu CRMS/CFSPID, pacienții cu CFTR-RD tind să aibă mutații *CFTR* care au ca rezultat diminuarea funcției CFTR sau consecințe clinice variabile (de exemplu , R117H), dar nu atât de reduse încât să conducă la un fenotip complet de CF.

Definiția propusă de (21) pentru disfuncția CFTR compatibilă la o persoană cu o suspiciune de diagnostic **de CFTR-RD**:

- (1)dovezi ale disfuncției CFTR in vivo sau ex vivo în cel puțin două tipuri diferite de teste funcționale CFTR,

sau

- (2) o variantă CFTR cunoscută pentru a reduce funcția CFTR și dovezi ale disfuncției CFTR in vivo sau ex vivo în cel puțin două tipuri diferite de teste funcționale CFTR,

sau

- (3) Două variante CFTR care reduc funcția CFTR, cu cel mult o variantă cauzatoare de FC.

Variantele care cauzează o afecțiune legată de CFTR (CFTR-RD) pot fi găsite fie în categoria Variantelor cu Consecințe Clinice Variabile (VVCC), fie în cea a Variantelor Non-Cauzatoare de CF. Alte variante pot fi Variante de Semnificație Necunoscută (VUS) și pot fi reclasificate ca fiind neutre sau „cauzatoare de boală” după evaluări funcționale viitoare. O abordare de algoritm propusă pentru evaluarea CFTR-RD este expusă schematic după cum urmează în figura 4:

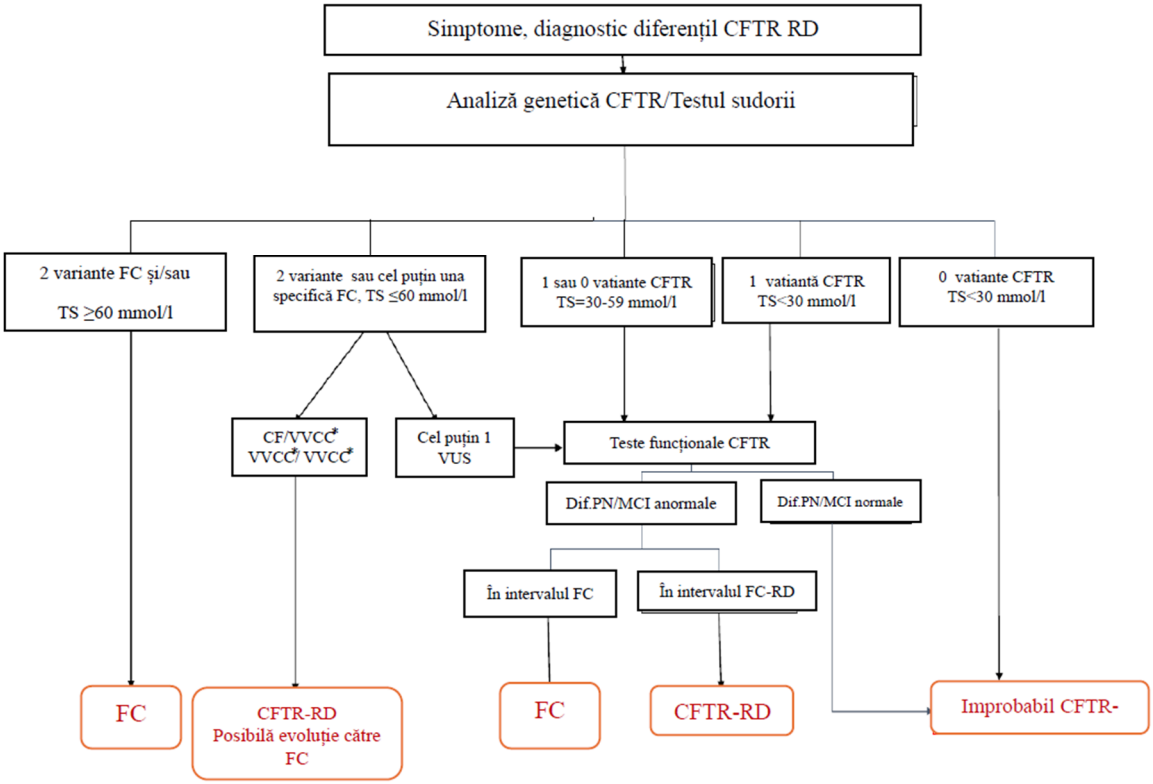


Fig.4. Algoritm de diagnostic CFTR-RD

FC-fibroză chistică, CFTR-RD-; DifPN- diferența de presiune intranazală; MCI- măsurarea curentului intestinal; VVCC- Variantelor cu Consecințe Clinice Variabile; VUS- Variante de Semnificație Necunoscută; TS- testul sudorii. În cazurile specifice de genotip" FC/VVCC" sau "VVCC/VVCC" observate la pacienții cu testul sudorii între 30 și 59 mmol/L, testele funcționale (DifPN sau MCI) pot ajuta la conturarea riscului de evoluție către FC ex: un pacient cu rezultate în intervalul FC are un risc crecut de a evolua spre FC chiar dacă el/ea prezintă simptomatologie specifică CFTR - RD la momentul evaluării.

6. Testări suplimentare pentru un diagnostic complet

La toți pacienții cu FC, diagnosticul trebuie completat ***cu o evaluarea inițială și monitorizarea regulată a stării pulmonare***, incluzând teste funcționale, imagistică și analize microbiologice, pentru a permite o supraveghere atentă și un tratament precoce cu ajustarea terapia în funcție de evoluția bolii.

6.1. Evaluarea inițială și monitorizare statusului global a plămânului prin:

- **Teste de funcție pulmonară (PFT):** Indicat la diagnostic și repetat la fiecare 3 luni pentru monitorizare. evalua evoluția bolii și a ajusta tratamentul.
  - Modaliăți: Predominant spirometrie la pacienții ≥ 6 ani.(22)
  - Rezultate: Disfuncție ventilatorie obstructivă cu scăderea raportului FEV1/FVC(de la vârstă fragedă, chiar și în lipsa simptomatologiei).(23), (24)

 pentru o abordare mai acurată se pot efectua testări funcționale complexe cum este capacitatea de difuziune a CO(DLco)

- **Imagistică:** Radiografia toracică sau CT toracic la diagnostic și la fiecare 2-4 ani pentru pacienții cu funcție pulmonară stabilă.

- Rezultate timpurii: Pot fi normale sau arăta semne subtile de aer captiv și /sau hiperinflație.
- Rezultate tardive: Semne de boală pulmonară obstructivă (aer captiv, hiperinflație), opacități reticulomicrondulare, bronșiectazie.

La pacienți cu semne de exacerbare sau acutizare a bolii, investigația este efectuată suplimentar , la nevoie

- **Microbiologie:** Cultura spută pentru detectarea patogenilor bacterieni, cum ar fi Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Achromobacter spp. și Stenotrophomonas maltophilia. De asemenea, se recomandă cultura spută pentru bacili acid-rezistenți și fungi.(23),(25)

Scopul evaluării inițiale:

- Identificarea precoce a complicațiilor pulmonare.
- Stabilirea baseline-ului funcției pulmonare pentru monitorizare ulterioară.
- Ghidarea tratamentului și evaluarea răspunsului la terapie.

Importanța evaluării inițiale și monitorizării regulate:

- **Identificarea precoce a complicațiilor:** Permite intervenția timpurie și îmbunătățește prognosticul.
- **Optimizarea tratamentului:** Ajustează terapia în funcție de evoluția bolii.
- **Monitorizarea eficacității tratamentului:** Evaluează răspunsul la terapia instituită.

6.2. Screening și monitorizare suplimentară (26),(27),(28)

- **Analize de laborator de rutină**:
  - Hemoleucogramă: poate prezenta anemie; potențial leucocitoză în timpul exacerbărilor
  - Analiza gazometrică și ionograma: constatările sunt variabile, de exemplu, alcaloză și hipokaliemie
- **Evaluarea nutrițională**
  - Greutatea, înălțimea și circumferința capului
  - Analize de sânge: proteine totale și albumină (de obicei scăzute), vitamine liposolubile
  - Testarea scaunului: nivelurile scăzute de elastază fecală→insuficiență pancreatică exocrină
- **Suferința ficatului și panoul de coagulare**: pentru a evalua funcția hepatică și a depista boala hepatică asociată cu CF (CFLD)
- **Glicemia a jeun**: ca parte a screening-ului pentru diabetul CF-related (CFRD)
- **Audiogramă** → la pacienții ce primesc sau vor primii medicație ototoxică
- **CT cap** →opacificarea sinusurilor la pacienții cu caracteristici de sinuzită cronică.

Lista abrevieri

AHC- antecedente heredocolaterale
CFTR- cystic fibrosis transmembrane regulator
Dif.PN- diferența de potențial nazal

FC- fibroză chistică
MCI- măsurarea curent de scurtcircuit intestinal
NN- nou-născuți
SNN- screening neonatal de FC
TIR - tripsinogen imunoreactiv

Bibliografie

1. Ella Aidoo, et. all. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 9th edition. Royal Brompton Hospital; 2023.
2. Farrell PM, White TB, Derichs N, Castellani C, Rosenstein BJ. Cystic Fibrosis Diagnostic Challenges over 4 Decades: Historical Perspectives and Lessons Learned. The Journal of Pediatrics. 2017 Feb 1;181:S16–26.
3. GOV.UK [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Cystic fibrosis screening laboratory handbook. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/cystic-fibrosis-screening-laboratory-handbook/cystic-fibrosis-screening-laboratory-handbook
4. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. Journal of Cystic Fibrosis. 2009 May;8(3):153–73.
5. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. Pediatr Rev. 2021 Feb;42(2):55–67.
6. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. The Journal of Pediatrics. 2017 Feb 1;181:S4-S15.e1.
7. Fredrick Robinson. Cystic Fibrosis: Diagnosis and Management. Fredrick Robinson; 2022.
8. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008 Aug;153(2):S4–14.
9. Find Out More About Your Mutations | Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://www.cff.org/intro-cf/find-out-more-about-your-mutations
10. CFTR2 Variant List History | CFTR2 [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: http://www.cftr2.org/mutations_history
11. Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, et al. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S27-S32.e1.
12. Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld A van, Makartian-Gyulumyan L, et al. Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. BMJ Open Respir Res. 2020 Oct;7(1):e000736.
13. Schüler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A, et al. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. J Cyst Fibros. 2004 Aug;3 Suppl 2:151–5.
14. Mall MA, Elborn JS, editors. Cystic Fibrosis [Internet]. European Respiratory Society; 2014 [cited 2024 Aug 5]. Available from: http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/1025448x.erm6414
15. Cystic fibrosis - Knowledge @ AMBOSS [Internet]. [cited 2024 Aug 12]. Available from: https://www.amboss.com/us/knowledge/cystic-fibrosis
16. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. Respiratory Care. 2020 Feb 1;65(2):233–51.
17. Diana Bilton, Nick Simmonds, Khin Gyi, Margaret Hodson, Su Madge, Milly Dack, Alan Peres, Linda Thrift, Susan Talbot, Penny Agent, Helen Parrot, Gemma Morgan, Kate Rowland□Jones, Jane Wood, Anne□Marie Doyle, Elaine Bowman, Mami Harrison, Keith Thompson, Bela Sood. CLINICAL GUIDELINES Care of adults with cystic fibrosis. Royal Brompton and Harefield Foundation Trust, Department of Cystic Fibrosis; 2013.

18. Franciosi AN, Tanzler A, Goodwin J, Wilcox PG, Solomon GM, Faro A, et al. Diagnostic agreement among experts assessing adults presenting with possible cystic fibrosis: need for improvement and implications for patient care. ERJ Open Res. 2022 Dec 12;8(4):00227–2022.
19. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S45-S51.e1.
20. Amy G. Filbrun Thomas Lahiri Clement L. Ren. Handbook of Cystic Fibrosis. Springer International Publishing Switzerland; 2016.
21. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Vermeulen F, Solomon GM, Melotti P, Graeber SY, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Diagnostic criteria of CFTR dysfunction. Journal of Cystic Fibrosis. 2022 Nov 1;21(6):922–36.
22. Davis SD, Ratjen F, Brumback LC, Johnson RC, Filbrun AG, Kerby GS, et al. Infant lung function tests as endpoints in the ISIS multicenter clinical trial in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2016 May;15(3):386–91.
23. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
24. Lombardi E, Gambazza S, Pradal U, Braggion C. Lung clearance index in subjects with cystic fibrosis in Italy. Italian Journal of Pediatrics. 2019 May 2;45(1):56.
25. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections. Ann Am Thorac Soc. 2014 Sep;11(7):1120–9.
26. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, Sathe M, Bodewes F, Bowen M, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. Hepatology. 2024 May;79(5):1220–38.
27. Doumit M, Strachan R, Lazarus R, Middleton P, Dentice R, Marouvo J, et al. Screening for Cystic Fibrosis Related Complications in the Context of a Pandemic and Altered Models of Care. Health Serv Insights. 2023 Oct 16;16:11786329231205145.
28. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Oct 1;18:S3–9.

4. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE FIBROZEI CHISTICE

Ioana M. Ciucă, Monica Marc

Fibroza chistică este o boală genetică recesivă heterogenă, datorată unor mutaţii la nivelul genei (genotip), care se manifestă printr-o multitudine de trăsături clinice (fenotip), asociate cu creşterea valorilor concentraţiei Cl^- în sudoare (1).

Fibroza chistică se manifestă printr-un *polimorfism clinic* impresionant, cu manifestări respiratorii, digestive chiar şi metabolice. Datorită diversităţii manifestărilor clinice şi a gradului variat de expresie clinică, această maladie este frecvent subdiagnosticată.

Forma tipică de boală se defineşte fenotipic prin (1,2,3):

- Patologie sino-pulmonară, exprimată prin:
  - pneumopatie cronică obstructivă,
  - bronşiectazii
  - infecţii pulmonare cronică
  - sinuzită cronică, polipoză nazală
- Patologie digestivă:
  - steeatoree secundară insuficienţei pancreatice exocrine,
  - afectare hepatobiliară- hepatopatie cronică cu ciroză evolutivă, litiază biliară, atrofie veziculară
  - pancreatite (în formele cu suficienţă pancreatică)
  - ileus meconial sau sindrom de obstrucţie intestinală distală
  - prolaps rectal s.a.
- Diabet zaharat prin insuficienţă pancreatică endocrină
- Osteoartropatie asociata FC
- Alte manifestări ca: deficit ponderal, infertilitate masculină

+asociate cu creşterea concentraţiei clorurilor în sudoare.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al FC este foarte variat, manifestările sunt cu debut precoce, din perioada de sugar, dar uneori diagnosticul nu este pus pe perioada copilariei, mai ales la pacientii cu forme atipice sau cu expresie clinică mai uşoară.

Deşi manifestările sunt extrem de variate, *afectarea pulmonară* este cea care dictează prognosticul vital al bolii, de aceea este foarte importantă menţinerea unui status funcţional şi morfologic satisfăcător al plămânului în FC (1).

Manifestările clinice tipice prezente la pacientii cu fibroza chistica sunt (3):

- *semne respiratorii*: tuse cronica productiva (umedă), wheezing
- *semne digestive:* scaune diareice steeatoreice,
- *semne generale*: faliment al creşterii la copil si deficit ponderal la adult, staţionare /scădere ponderală, în ciuda unui apetit bun şi a unui aport nutriţional corespunzător.

Tabloul clinic poate include oricare din manifestările:

- tuse cronică, wheezing, bronsiectazii, polipoză nazală, hemoptizii, pneumotorax, sinuzite recurente
- hepatopatie cronică/ciroză hepatică, diabet zaharat,
- osteopatie, deficit ponderal, infertilitate

Cele mai frecvente semne respiratorii în exacerbare sunt: tusea cronică și wheezingul, datorate frecventelor episoade de infecții bronhopulmonare. Majoritatea pacienților cu FC prezintă rinită cronică iar polipii nazali apar la aproximativ 15 până la 20%. La adulți cu pot apare hemoptizii, pneumotorax recurent de obicei în contextul unei boli pulmonare avansate. Hipertensiunea arterială pulmonară este o complicație posibilă pe parcursul evoluției FC (1,3).

Pneumopatia asociată FC

Pneumopatia din FC se asociază frecvent cu exacerbări ce necesită tratament intensiv.

Patogeneza pneumopatiei rezulta datorita mutațiilor genetice CFTR care duc la modificarea proteinei reglatoare a conductanței transmembranare (CFTR), care perturbă transportul clorurii și bicarbonatului în celulele epiteliale. Acest defect duce la producerea unui mucus vascos, existent in celulele mucoase respiratorii. Pneumopatia FC reprezintă aproximativ 90% din mortalitatea legată de FC (1,4). Caracteristicile distinctive ale bolii pulmonare din FC includ infecții cronice respiratorii, inflamație neutrofilică persistentă, bronșiectazii și insuficiență respiratorie progresivă (5).

Manifestările pulmonare sunt (1):
-Pneumopatia/boala pulmonara asociata FC
-Bronsiectaziile
-Exacerbarile pulmonare
-Insuficienta respiratorie cronica
-Sinusită cronică, polipoza nazala (la 10-30% din pacienți) (4)
- Deficit de creștere datorită efortului respirator crescut

Simptome respiratorii:
-Tuse persistentă (tipic productivă)
-Wheezing recurent (frecvent considerat astm)
-Infectii repetate

Semne fizice clinice:
- Hipocratism digital
- Torace emfizematos
- Dispnee, polipnee in exacerbări (3)
- Stetacustic: raluri bronșice si alveolare (destrucții bronsiectatice)

Odată cu progresia bolii, simptomele devin mai severe: expectoraţie purulentă zilnică, infecţii cu germeni „specifici”: *Pseudomonas aeruginosa* (formează biofilm rezistent in timp), *Staphylococcus aureus* (colonizare precoce, asociată cu declin rapid la copii la tulpinile MRSA (6), *Burkholderia cepacia*- asociaza exacerbare severa, pneumonie fulminantă (7).

Bronşiectaziile/Sindromul bronşiectatic

Bronșiectaziile asociază tuse productivă cronică, dispnee progresivă la efort, posibile hemoptizii, de la sângerare minoră la hemoragii masive (8,9). Bronșiectazia este o manifestare definitorie a bolii pulmonare din FC caracterizata prin dilatarea ireversibilă și fibrozarea pereților bronșici, patogeneza accentuata de ciclul cronic infecție-inflamație, ce distruge arhitectura căilor respiratorii, ducând la fibroză, blocarea mucusului și influențarea schimbului gazos (10,11). Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) relevă anomalii structurale cu ingroșarea pereților bronșici (datorată inflamației cronice), mucous plugs/blocarea mucusului cu obstrucția căilor respiratorii mici si dezvoltarea bronșiectaziilor chistice si varicoase în boala avansată (12)

Clinic, pacienții prezintă tuse productivă cronică, hemoptizie recurentă și exacerbări frecvente. Severitatea bronşiectaziei se corelează cu o funcție pulmonară redusa și o mortalitate crescută (13). Intervenția terapeutica precoce cu asocierea tehnicilor de clearance respirator (fizioterapie toracică) terapiei mucolitice inhalatorii (dornază alfa, soluție salină hipertonică) poate încetini progresia (14).

Exacerbările respiratorii

Exacerbările sunt frecvente in boala pulmonare avansata si presupun creșterea producției de spută sau/și schimbarea aspectului acesteia, hemoptizie de novo sau agravarea unor microhemoptizii preexistente, accentuarea tusei, dispnee, astenie, fatigabilitate, letargie, scădere ponderală, anorexie, febra T > 38°C, raluri nou apărute (absenta ralurilor nu exclude o exacerbare) (1,5,14). In plus, scăderea FEV 1 sau FVC cu mai mult de 10 % față de valoarea de bază din ultimele 3 luni si modificări radiologice nou aparute, specifice sugerează exacerbarea pulmonara (14,15).

Au fost dezvoltate câteva criterii de diagnostic al exacerbării FC, astfel diagnosticul necesită prezența a ≥2 simptome (8):

1. Accentuarea tusei
2. Spută abundentă/vâscoasă
3. Hemoptizie
4. Dispnee accentuată
5. Scădere FEV□ ≥10%

În boala avansată prezente semne de insuficiență respiratorie cronică: Hipoxemie (SpO□ <90%), Hipercapnie (pCO□ >45 mmHg), cord pulmonar. Semne fizice asociate sunt: cianoza, cașexie severă (IMC <18,5 la adulți), respirație paradoxală (9).

Complicațiile acute sunt frecvente la vârsta adulta si includ accidente mecanice ca pneumotoraxul, pneumomediastinul, emfizem subcutanat prin ruperea bronsiectaziile, hemoptizia masivă (>240 ml/24h), insuficiența respiratorie acuta (9,14).

Monitorizarea pneumopatiei trebuie sa include 3 direcții (1): evaluarea funcțională prin spirometrie FEV□ (predictor de mortalitate), indicele de permeabilitate bronsica si ICP (indice de clearance pulmonar), mai sensibil în stadiile precoce boala (10), morfologica prin HRCT si microbiologica, in scopul prezervării unui status respirator optimal pentru pacienții cu FC.

Pneumopatia asociată FC progresează predictibil de la infecții cronice la insuficiență respiratorie (15). Recunoașterea precoce a simptomelor permite diagnostic la timp si intervenții terapeutice adecvate.

Apariția modulatorilor CFTR (ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) a revoluționat îngrijirea fibrozei chistice prin țintirea defectului genetic subiacent. Aceste medicamente îmbunătățesc funcția pulmonară și reduc exacerbările la pacienții eligibili (16). Cu toate acestea, nu toate mutațiile răspund, iar transplantul pulmonar rămâne singura opțiune curativă pentru boala în stadiu terminal (17). Deși modulatorii CFTR au schimbat evoluția bolii, monitorizarea afectării pulmonare rămâne esențială.

Sunt in curs studii ce evaluează terapii antiinflamatorii (inhibitori ai elastazei neutrofile), strategii îmbunătățite de perturbare a biofilmului microbian (terapia fagică) si terapii genice (CRISPR-Cas9) (18).

Hipertensiunea pulmonară (HTP)

Hipoxia cronică și remodelarea vasculară contribuie la hipertensiunea pulmonară, complicație tardivă dar extrem de gravă a FC. HP crește postsarcina ventriculară dreaptă, ducând la insuficiență cardiacă dreaptă (cor pulmonale), care agravează semnificativ prognosticul (14). Ecocardiografia și cateterismul cardiac drept sunt utilizate pentru diagnostic, deși opțiunile de tratament rămân limitate (16).

Insuficiența respiratorie cronică

Pe măsură ce pneumopatia FC avansează, pacienții dezvoltă insuficiență respiratorie cronică din cauza asocierii dintre obstrucția a căilor respiratorii, distrucție parenchimatoasă și deficit dintre ventilație-perfuzie. Hipoxemia si hipercapnia devin din ce în ce mai severe, necesitând oxigen suplimentar și, în unele cazuri, ventilație neinvazivă (14,17).

Manifestări clinice ale FC în funcţie de vârstă, astfel (1,2,4):

- **antenatal:** ecografia intranatala decelează intestinul fetal hiperecogen, dilatări ale anselor intestinate, calcificări peritoneale
- **nou-născut şi sugar:**
    - wheezing recurent
    - atelectazie de lob superior drept
    - gust sărat al transpirației (neobișnuit la copil)
    - ileusul meconial, peritonită meconială,
    - icter prelungit cu caracter obstructiv
    - faliment al creşterii
    - edemele hipoproteice,
    - hemoragii, peteşii (hipoprotrombinemie prin deficit de vitamina K)

- anemie hemolitică- deficienţă de vitamina E
- fontanelă bombată- deficit de vitamina A
- hiponatremie/hipokaliemie şi alcaloză metabolică –sindrom de pierdere de sare (sindrom pseudoBartter)

- **copil mic:**
  - wheezing recurent/echivalente de astm,
  - diaree cronica
  - polipoza nazală, sinuzite recurente, atelectazii
  - prolaps rectal,
  - dureri abdominale cronice
  - sindrom de obstrucţie intestinală distală deshidratare prin şoc de căldură, hipotrofie ponderală
- **copil mare şi adolescent:**
  - tuse cronică, wheezing recurent,
  - bronşite/pneumonii repetate
  - bronşiectazii, polipoza nazală, sinusite recurente
  - hepatopatie cronică, ciroză hepatică,
  - pancreatite recurente (la cei cu suficienţă pancreatică)
  - pubertate întârziată
  - hiperglicemie / diabet zaharat

Manifestările osteoarticulare

Osteoartropatia hipertrofică pulmonară se manifestă prin: durere/tumefacţie, de obicei simetrică a articulaţiilor şi a segmentelor distale ale oaselor lungi, hipocratism digital, periostită a segmentelor distale ale oaselor lungi. Artrită asociază afectează peste 8,5% din adulți, implicate mecanisme imunologice posibil legate de infecţia cronică cu Pseudomonas. Vasculita este rară, fiind considerată o reacție de hipersensibilitate la antigene specifice sau medicamente. Se poate asocia cu deteriorarea funcţiei pulmonare, iar tratamentul susţinut al bolii pulmonare poate ameliora vasculita (1,2).

Manifestări/complicații psihice: depresie, agresivitate

Pacientul cu boală cronică stres psihologic important, iar aspectele psihologice nu trebuie neglijate. Strategiile de adaptare ale bolnavului şi ale familiei sale la boală, complianţa / non-complianţa la tratament, precum şi situaţiile particulare de stres sunt coordonate importante în evoluția pacientului cu FC (2,5).

Dezvoltarea sunt modificate la pacientul cu FC, datorita mecanismelor multiple, a insuficienței pancreatice, deficitului de vitamine liposolubile, a consumului energetic asociat frecventelor exacerbări. Dezvoltarea pubertară este frecvent intârziată, cu apariția tardiva a caracterelor sexuale secundare, întârzierea instălarii menarhei (1,2).

Elemente de alarmă-suspiciune diagnostică FC (2,5,14):

Manifestari sino-pulmonare	Manifestări digestive	Altele
- tuse cronică - wheezing recurent - pneumopatii recidivante - emfizem/hiperinflaţie precoce si persistentă - infectii respiratorii repetate si trenante (în special cu Stafilococ aureu si Pseudomonas) - polipoză nazală - sinuzite recidivante -istoric de atelectazii	- diaree cronică cu steatoree -ciroză si hipertensiune portală - pancreatită recurentă - vărsături inexplicabile -sindrom dureros abdominal recurent (obstrucţie intestinală distală) - apendice mucoid infiltrat -istoric de ileus meconial -icter colestatic in antecedente - prolaps rectal recidivant - invaginaţie intestinală recurent sau la vârstă necaracteristică	- hipocratism digital -istoric familial de boala -frati decedati ca nou-născuţi sau sugari, fără diagnostic -gustul sărat al sudorii -cristale de sare pe tegumente -staţionare ponderală sau creştere lenta -sindrom de pierdere de sare -şoc de căldură -diateză hemoragică, hipoprotrombinemie neonatală -edeme(hipoproteinemie) -anemie hemolitică (deficienţa de vit. E) - cecitate nocturnă (deficienţa de vit. A) -calcificări scrotale -azoospermie obstructivă -pubertate întârzâiată

Manifestările digestive

Diareea cronică cu steeatoree, este o manifestare specifică FC, fiind datorată insuficienței secreţii pancreatice exocrine, cu reducerea sau absența enzmelor pancreatice, ce generează steetoree cu reducerea absorbției grăsimilor (insuficient sau incorect digerate) dar și consecințe severe datorate deficitului de absorbție a vitaminelor liposolubile (A,D,E,K) (1,2). Ca manifestări/ complicaţii evolutive pot apare semnele deficitelor vitaminice. Durerea abdominală cronică este frecventă la copiii, dar este prezentă şi la adulţi. Poate avea următoarele cauze: sindrom de obstrucţie intestinală distală (SOID), calculi biliari, splenomegalie masivă, esofagită de reflux, sindroame ocluzive sau subocluzive, colonopatie fibrozantă, flatulenţa, constipația (2).

Pancreatitele recurente sunt una din complicațiile prezente la pacienții ce au suficiență pancreatică, secretând enzime pancreatice ce au capacitate de autofagie a pancreasului. Tratamentul este cel al pancreatitei, cu stoparea alimentației si terapie parenterala (1,2).

Manifestările hepato-biliare (1):

- ciroza biliară focală (leziunea hepatică specifică) ce evolueaza la ciroza biliară multifocală:
- hepatopatie cronică, manifestată prin hepatomegalie, creşterea ecogenităţii hepatice, modificări ale transaminazelor, modificarea probelor biologice de colestază
- steatoza hepatică

- litiaza biliară, cu o frecvenţă de 1-10%, putându-se complica cu: colică biliară, colecistită, obstrucţie biliară
- microvezicula: reducerea dimensiunilor veziculei biliare pînă la "dispariţia" ecografică a acesteia, în 30% din cazuri
-icter prelungit (obstructiv) la nou-născut (sindrom de bilă groasă);

Hepatopatia asociata FC

Este a doua cauza de deces la pacientii cu FC, dupa afectarea pulmonara. La majoritatea pacinetilor esste o complicatie ce apare in timp, dupa 10-12 ani de evolutie, dar la alti pacienti reprezinta modalitate de debut.

Diagnosticul hepatopatiei se face prin prezența acel putin două din urmatoarele semne: hepatomegalie/splenomegalie, valori crescute ale testelor hepatice (ALT, AST, GamaGT, fosfataza alkalină) de 2x limita superioara si structura hepatică modificată, evidențiată ecografic, RM, CT sau elastografie sugestivă pentru fibroza (1,5).

Debutul este de cele mai multe ori subclinic, decompensarea hepatică tradusă prin icter, ascită, encefalopatie, sindrom hepatopriv apare după o perioadă lungă de evoluţie.

Diabetul asociat FC

DZFC reprezintă o entitate distinctă faţă de diabetul tip 1 şi 2, dar având caracteristici din ambele tipuri de diabet. Debutul are loc în perioada pubertata/adolescenţă, poate fi precipitat de corticoterapie sau de introducerea alimentaţei enterale nocturne.

Manifestări clinice:

- debut insidios, rareori debutează cu cetoacidoză
- apetit redus, scădere în greutate, oboseală,
- deteriorarea funcţiei pulmonare, cu creşterea numărului exacerbărilor
- necesitatea creşterii dozei de enzime pancreatice
- poliuria şi polidipsia sunt mai puţin comune
- complicaţiile specifice diabetului (micro şi macroangiopatia) sunt rare, deşi, în ultimul timp, prin creşterea ratei de supravieţuire raportările privind aceste complicaţii sunt tot mai frecvente.

Investigaţiile uzuale pentru screening şi diagnostic sunt monitorizarea glicemiei à jeune, testul de toleranţă la glucoză orala si hemoglobina glicozilată (1,2).

Osteoartropatia asociata FC

Afectarea osoasă și densitatea minerală scăzută sunt considerate complicații pe termen lung ale FC. Metoda diagnostica „standard de aur" o reprezintă osteodensitometria (DEXA), la adulți densitatea minerală osoasă (BMD) fiind exprimată prin scorul T. Acest scor nu se aplică în cazul copiilor și se folosește scorul Z , de aparentă densitate minerală osoasă (BMAD), ce corelează structura osoasă cu vârsta și sexul copilului (2,5,14).

In concluzie, chiar daca fibroza chistica se manifesta predominant respirator, exista semne si simptome specifice digestive si generale, esențiale pentru diagnosticul bolii, complicațiilor dar si pentru o abordare integrativa, in speranța creșterii calității nu doar duratei vieții pacienților cu fibroza chistica.

Listă abrevieri

FC- Fibroză Chistică
CFTR – Proteina reglatoare a conductanței transmembranare
HRCT - Tomografia computerizată de înaltă rezoluție
FEV 1 - Volumul expirator maxim pe secundă
FVC - Capacitate Vitală Forțată
SpO□ - Saturația Oxigenului în Sânge
pCO□ - Presiunea Parțială a Dioxidului de Carbon
IMC – Indice de Masă Corporală
ICP - indice de clearance pulmonar
CRISPR-Cas9 - Terapii genice
HTP - Hipertensiunea Pulmonară
MRSA – Stafilococ Aureus Rezistent la Meticilină.
SOID - Sindrom de Obstrucţie Intestinală Distală
DZFC – Diabetul asociat Fibrozei Chistice
BMD – Densitate Minerală Osoasă
DEXA – Osteodensitometria
BMAD - Aparentă Densitate Minerală Osoasă

Bibliografie

1. Ciuca I.M, Curs de Pneumologie Pediatrică pentru medici rezidenți , Editura Victor Babes , 2020 , ISBN 978-606-786-184-6
2. Popa I., Pop LL, Popa Z., Cîlt C., - Ghid de management în mucoviscidoză (fibroza chistică) – Revista Medicală Română, vol. LVI, Nr. 2 , 2009
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet 2016;388:2519-31.
4. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. Curr Allergy Asthma Rep 2012;12:163-74.
5. Davis PB. Clinical manifestations and diagnosis of cystic fibrosis. UpToDate 2023.
6. Dasenbrook EC, et al. Persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:814-21.
7. Jones AM, et al. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis: Impact on survival and clinical management. J Cyst Fibros 2020;19 Suppl 1:S25-S31.
8. Fuchs HJ, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994;331:637-42.
9. Stevens DA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art. Clin Rev Allergy Immunol 2023;64:109-126.
10. Robinson PD, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. Eur Respir J 2013;41:507-22
11. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: Why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? Respir Res2019;20:1-10.
12. Robinson TE, et al. Standardized high-resolution CT of the lung in cystic fibrosis. Radiology 2017;283(3):793-803.
13. McShane PJ, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(6):647-56.
14. Flume PA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2021;203(6):689-706.

15. Georgiopoulou V, et al. Respiratory failure in cystic fibrosis: A review of current management strategies. J Clin Med2020;9(4):956.
16. Hayes D, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2018;198(5):637-47.
17. Weill D, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates. J Heart Lung Transplant 2020;39(6):493-523.

5. EXACERBĂRILE ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Cristian-George Popa

Modificările pulmonare care apar la pacienții cu fibroză chistică (FC) predispun la inflamație și infecție cronică, cu pierdere progresivă a funcției ventilatorii (1). Pe acest fond de evoluție naturală a bolii pot apărea episoade acute numite exacerbări, ce constau din înrăutățirea bruscă a simptomelor respiratorii (agravarea dispneei, tuse, creșterea cantității și consistenței sputei expectorate) și generale (inapetență, alterarea stării generale). Exacerbările respiratorii sunt de obicei asociate cu scăderea bruscă a funcției ventilatorii, care revine lent și uneori doar parțial la valorile de la debutul evenimentului. Ele duc la scăderea calității vieții și pot contribui la scăderea supraviețuirii. Repetarea exacerbărilor poate duce la degradare clinică, necesar de interventii medicale (oxigenoterapie, ventilatie non-invazivă, transplant pulmonar) sau chiar deces (2).

Etiopatogenia precisă a exacerbărilor pulmonare nu este cunoscută, acestea putând fi produse de un episod infecțios cu impact negativ asupra apărării organismului. Au fost incriminate infecții virale, incluzând virusul sincițial respirator sau virusul gripal, deși nu există suficiente dovezi asupra eficienței vaccinării asupra exacerbărilor. Apariția unui nou germen respirator în căile aeriene ale pacienților cu fibroză chistică sau creșterea concentrației celor deja existenți (ex. pseudomonas, stfilococus aureus) ar putea fi la fel de bine responsabile pentru dezvoltarea unei exacerbări (3,4).

Exacerbările respiratorii se pot manifesta prin:

▪ Modificări ale producției sputei (volum, culoare, consistență).
▪ Hemoptizii
▪ Accentuarea tusei
▪ Apariția /agravarea dispneei
▪ Durere în piept sau discomfort respirator
▪ Oboseală, fatigabilitate sau letargie
▪ Febră (desi cele mai multe exacerbări nu sunt associate cu sindrom febril)
▪ Inapetență, scădere ponderală
▪ Auscultator se pot percepe raluri bronșice sau wheezing, dar o auscultație normală nu exclude exacerbarea

Investigații recomandate în cazul unei exacerbări

- Examenul bacteriologic al sputei poate evidenția uneori microbul responsabil pentru exacerbare. Teste de identificare virală (gripă, SARS COV2) și teste serologice pentru germeni atipici (micoplasme, chlamidii, ricketsi) pot orienta către un agent cauzator.
- Radiografia toracică nu este obligatorie în orice exacerbare, dar poate fi utilă pentru evidențierea unei pneumonii sau a unei alte cauze a simptomatologiei (pneumothorax, revărsat pleural)

- Analizele de sânge pot evidentia leucocitoza, sugerând infecție bacteriană sau sindrom inflamator
- Spirometria poate arăta scăderea valorilor FEV1 față de examinari anterioare. In aproximativ 30% din cazuri nu se mai revine la funcția respiratorie dinainte de eveniment

Tratamentul exacerbărilor respiratorii

Apariția semnelor sau simptomelor de exacerbare impun un răspuns precoce și susținut. Pacienții și furnizorii de servicii de sănătate trebuie să înțeleagă că terapia antibiotică este doar o parte a tratamentului exacerbărilor și să acorde atenție și altor intervenții, ce includ fizioterapia respiratorie, clearence-ul căilor aeriene, suplimentării nutriției sau tratamentul comorbidităților, de exemplu al diabetului asociat fibrozei chistice. În acest sens, abordarea exacerbărilor trebuie să includă:

- Medicația de fond (mucolitice, expectorante, terapia de substituție pancreatică) - se continua sau se intensifică utilizarea acesteia.
- Se continua bronhodilatatoarele inhalatorii daca acestea sunt in tratamentul de fond sau se evalueaza introducerea acestora în cazul suspectării sau identificării sindromului obstructiv
- Antibioticele trebuie prescrise initial per os +/□ inhalator sau în nebulizare, calea de administrare injectabilă fiind recomandată pacienților neresponsivi la administrarea orala a acestora.

  - Pentru simptome ce pot fi atribuite infecțiilor virale, asociate cu tuse persistentă mai mult de 3-5 zile sau alte simptome respiratorii de tract inferior se recomandă antibioterapie orală, care să acopere H influenzae și Staphylococus aureus, de exemplu amoxicilină/clavulanat. Această strategie s-a dovedit eficientă pentru tratamentul ambulatoriu al exacerbărilor "ușoare". La pacienții infectați cronic cu pseudomonas, sau cu antecedente de infecție cu pseudomonas se poate recomanda de primă intenție o quinolonă po (ex. ciprofloxacin 500mg x2/zi timp de 14 zile) asociată cu medicația inhalatorie antipseudomonas (tobramicină sau colistin inhalator) (1,3,4).

Antibioterapia

- Terapia antibiotică administrată iv este indicată în cazurile la care nu se obține răspuns la terapia po și este de preferat să se facă în spital. Nu există evidențe privind avantajele asocierii terapiei antibiotice inhalatorii la antibioterapia iv, riscul de reacții adverse putând fi însă crescut.

Pentru exacerbări la pacienții infectați cronic cu *pseudomonas aeruginosa* se recomandă betalactamine cu spectru extins, aminoglicozide, cefalosporine, floraquinolone, polimixine sau monobactami. De prima linie se indică asocierea unei betalactamine antipseudomonas, eventual asociată cu un aminoglicozid (ex. cefoperazonă sau ceftazidim cu amikacină). Piperacilina-tazobactam sau meropenemul sunt alternative cu eficiență crescută în infecția cu pseudomonas (1,4).

Bulkholderia cepacia, specie mai agresivă, înrudită cu *pseudomonas*, responsabilă de pneumonie necrotizantă și diseminare septică, este rezistentă in vitro la colistin,

aminoglicozide si ciprofloxacin dar este sensibilă la ceftazidim, meronem, doxiciclină sau cotrimoxazol (2,3).

La pacienți infectați cronic cu *stafilococ meticilino-rezistent*, în exacerbări se recomandă teicoplanin sau vancomicină iv (9).

Izolarea *Stenotrophomonas maltophilia*, germen frecvent nepatogen, care uneori se remite spontan dar la unii pacienti se acociaza cu scaderea functiei respiratorii indica drept antibiotice de prima intentie *Co-trimoxazol, cloramfenicol sau doxiciclina*, testul de sensibilitate fiind de multe ori nefiabil (10).

Durata recomandată pentru tratamentul antibiotic este în general de 10-14 zile (8).

Avantajele asocierii de antibiotice vs monoterapia antibiotică nu au fost cert stabilite, monoterapia fiind suficientă în majoritatea cazurilor.

Dacă se obține un răspuns clinic si biologic favorabil la un antibiotic administrat empiric, acesta nu trebuie înlocuit în cazul obținerii unui rezultat de rezistență la testul de susceptibilitate pentru antibioticul respectiv. Există însă situații când, în ciuda tratamentului corect efectuat nu se obține ameliorare clinică și se impune înlocuirea antibioticului, care este de preferat să fie orientat de rezultatul testului de sensibilitate din examenul de spută[8].

- **Medicație antiinflamatoare și imunomodulatoare**

-Corticosteriozii pe cale orală se administrează la pacientii diagnosticati cu aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA) sau la cei cu bronhospasm sever (3).

Se recomandă evitarea utilizării pe termen lung a corticosteroizilor, de obicei fiind suficiente cure de 7-14 zile (po sau iv) pentru reducerea bronhospsmului si inflamatiei. In ABPA durata tratamentului corticoid po este de peste 2 luni. Trebuie urmărită aparția efectelor adverse, în special toleranța scăzută la glucoză, uneori putând fi precipitat diabetul asociat fibrozei chistice. Pacienții trebuie chestionați asupra polidipsiei si poliuriei iar glicemia trebuie monitorizată (3).

-Corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie sunt indicați la pacienții simptomatici, cu wheezing, care necesită regulat administrare de bronhodilatatoare în regimuri similare celor indicate în astm. Ideal ar trebui documentată reversibilitatea la bronhodilatator (3).

-Azitromicina se poate administra pe termen lung, in doze de 500mg de 3 ori/saptamana, ca tratament imuno-modulator. S-a dovedit îmbunătățirea valorilor FEV1 și scăderea indicației de antibiotic după utilizarea cronică a azitromicinei. Înainte de inițierea azitromicinei pe termen lung trebuie exclusă o infecție cu micobacterii, iar pe parcursul tratamentului trebuie monitorizată funcția hepatica (dozare transaminaze la o lună de la inițiere, apoi la evaluările regulate) și funcția auditivă (apariția tinitusului, hipoacuziei) (6).

Impactul modulatorilor CFTR în tratamentul fibrozei chistice par a avea efect important în scăderea exacerbărilor respiratorii, astfel încât ne putem aștepta la scăderea marcată a numărului și severității evenimentelor respiratorii la pacienți ce beneficiază de tratament cu modulatori (5,7).

Listă abrevieri

ABPA – aspergiloza bronhopulmonara alergică
CFTR – cystic fibrosis trasmembranar regulator (regulator transmembranar al fibrozei chistice)
FEV1 – forced expiratory volume in 1 second (Volumul expirator maxim in prima secundă)
iv – intravenos
po – per os
SARS COV2 – sindromul acut respirator sever produs de Coronavirus tip 2

Bibliografie

1. Banerjee D, Stableforth D. The treatment of respiratory pseudomonas infection in cystic fibrosis: what drug and which way? Drugs. 2000 Nov;60(5):1053-64.10.2165/00003495-200060050-00006. PMID: 11129122.
2. CH Goss - Acute pulmonary exacerbations in Cystic Fibrosis - Semin Respir Crit Care Med . 2019 December ; 40(6): 792–803. doi:10.1055/s-0039-1697975.
3. Clinical Guidelines – Care of Children with Cystic Fibrosis ver 2023– Royal Brompton Hospital (www.rbht.nhs.uk/childrencf)
4. D.R. Dan Devanter, NE West, DB Sanders, Antipseudomonas treatment decisions during CF exacerbations management.https://www.cysticfibrosisjournal.com /article/S1569-1993(22)00096-0/fulltext
5. Heledd H Jarosz-Griffiths, Thomas Scambler, Chi H Wong, Samuel Lara-Reyna , Jonathan Holbrook , Fabio Martinon, Sinisa Savic , Paul Whitake, Christine Etherington, Giulia Spoletini, Anil Mehta , Michael F McDermott , Daniel Peckham- Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis
6. Jonathan D Cogen, Frankline Onchiri, Julia Emerson, Ronald L Gibson – Chronic Azitromycin Use in Cystic Fibrosis and Risk of Treatment – Emergent Respiratory Pathogens Ann Am Thorac Soc 2018 Jun;15(6):702–709. doi: 10.1513/AnnalsATS.201801-012OC
7. Middleton, P.G.; Mall, M.A.; Dr˘evínek, P.; Lands, L.C.; McKone, E.F.; Polineni, D.; Ramsey, B.W.; Taylor-Cousar, J.L.; Tullis, E.; Vermeulen, F.; et al.. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N. Engl. J. Med.* 2019, *381*, 1809–1819
8. Royal Brompton Adult CF Guideline ver 2013 (modified 2024)– Royal Brompton & Harefield (www.rbht.nhs.uk/cystic-fibrosis)
9. Susanna Esposito, Guido Pennoni, Valeria Mencarini, Nicola Palladino, Laura Peccini and Nicola Principi – Antibiotic Treatment of Staphylococcus aureus in Patients with Cystic Fibrosis - Front Pharmacol. 2019 Aug 7;10:849. doi: 10.3389/fphar.2019.00849
10. Vito Terlizzi, Marta Tomaselli, Giulia Giacomini, Irene Dalpiaz - Stenotrophomonas maltophilia in people with Cystic Fibrosis: a systematic review of prevalence, risk factors and management - Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2023 Sep 20;42(11):1285–1296. doi: 10.1007/s10096-023-04648-

6. FIBROZA CHISTICĂ - IMPACTUL ASUPRA SISTEMULUI GASTROINTESTINAL

Ionela Preotesoiu, Ionuț Valentin Stanciu, Roxana Elena Cîrjaliu, Ariadna Petronela Fildan, Doina Ecaterina Tofolean

Afectarea gastrointestinală a fost raportată la pacienții cu Fibroză chistică (FC) de către medicul Dorothy Andersen, în anul 1938, după ce a analizat rapoartele autopsiilor unor copii despre care se credea că boala celiacă ar fi fost etiologia insuficienței pancreatice și a malnutriției (1). Mai târziu, în anul 1989, a fost identificată cauza acestei boli și anume anomalia regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice (CFTR - Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

Disfuncția CFTR afectează compoziția mediului de la suprafața celulelor epiteliale, determinând secreții vâscoase și reduse cantitativ (2). Pacienții cu FC au secreții gastrointestinale cu un conținut redus în bicarbonat, care reduce pH-ul secrețiilor, fiind responsabil de disbioză intestinală și tulburări de motilitate, anomalii de formare a mucinei (componenta majoră a mucusului intestinal), insuficiența exocrină pancreatică, malabsorbție (3).

Disfuncția pancreatică apare încă din perioada fetală, apoi imediat după naștere ileusul meconial. În registrul de FC al Regatului Unit s-au raportat frecvent constipația și malnutriție la momentul diagnosticului de FC. Deasemenea, sindromul de obstrucție intestinală distală (DIOS) este frecvent la copii mai mari și la adulți. Odată cu tranziția către vârsta adultă, pacienții pot asocia și manifestări gastrointestinale legate de polimedicația cronică utilizată în managementul pacienților cu FC. Patologia gastrointestinală are un rol important în FC și necesită recunoștere precoce.

1. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)

Feigelson și colaboratorii au raportat pentru prima dată BRGE la pacienții cu FC (4) Există variații în prevalența BRGE datorită metodelor diferite de diagnostic utilizate. Aproape 80% dintre pacienții cu FC prezintă BRGE, preponderant reflux esofagian proximal (5).

BRGE este diagnosticată la 67% subiecți copii și 87% adulți cu FC prin utilizarea recentă în monitorizare a impedanței intraluminale multicanal plus pH (MII-pH) pentru a detecta refluxul acid și episoadele de reflux non-acid, astfel. Refluxul acid a fost cel mai frecvent identificat la pacienții cu FC, însă aproape 60% dintre pacienții adulți nu prezintă simptomatologia specifică (6, 7).

1.1 Patogenie

Refluxul gastroesofagian (RGE) este format din particule de acid și alimente, cât și pepsină, suc pancreatic și bilă. Microaspirația secreției acide în căile aeriene poate iniția sau accentua inflamația cronică (ce poate progresa către fibroză), bronhoconstricție, alterarea surfactantului și în consecință microatelectazii (8).

BRGE crește riscul de aspirație a conținutului gastric, studiile arătând că pacienții cu FC și BRGE prezintă o funcție pulmonară mai redusă comparativ cu cei fără BRGE (9). Aproape 50% dintre pacienții adulți cu FC dintr-un studiu aveau acizi biliari în sputa (7, 10). Prezența acizilor biliari în căile aeriene s-a dovedit că declanșează anumite mecanisme inflamatorii determinând o creștere a nivelului IL-8 la pacienții cu FC în tratament cu IPP, o concentrație mai mare de elastaza neutrofilă (11). Inflamația pulmonară se reflectă printr-un un volum maxim în prima secundă (VEMS) mai redus (12). Secreția biliară ajunsă în plămâni poate întări capacitatea patogenilor de a se adapta și de a determina infecție cronică respiratorie, în special pentru Pseudomonas aeruginosa (13).

Mecanismul fiziopatologic al BRGE la pacienții cu FC este multifactorial – întârzierea evacuării gastrice, insuficiența barierei anti-reflux, factorii intratoracici și intraabdominali (14).

În studiul lui Pauwels 33% dintre pacienții adulți cu FC au prezentat evacuare gastrică întârziată, 67% au prezentat RGE (predominant acid) și 35% dintre pacienți aveau reflux gastro-esofago-duodenal. Deși studiul nu a găsit legătura dintre rata evacuării gastrice și refluxul acid, au observat că un număr mic de pacienți FC cu evacuare gastrică întârziată au avut un reflux biliar mai accentuat și contact prelungit cu acidul (15). În 2012, Pauwels și colegii își continuă studiile asupra RGE la pacienții cu FC și arată că relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior (SEI) este principala cauză a RGE în FC. Refluxul gastroesofagian în timpul relaxării sfincterului fiind determinat de presiunea inspiratorie negativă mare. Concluzia studiului este ca tulburările respiratorii determină apariția RGE (16).

Hernia hiatală este un alt factor ce poate influența riscul de RGE, datorită implicării joncțiunii gastroesofagiene, care are rolul de a împiedica refluxul în esofag. Prevalența herniei hiatale la pacienții cu FC variază, un studiu raportând o rată de 30% la adulți cu FC (17).

Un alt factor important in apariția RGE este peristaltismul primar, care înaintează saliva în esofagul distal și neutralizează acidul la acest nivel. Se pare că peristaltismul primareste mai redus la pacienții cu FC comparativ cu pacienții non-FC cu RGE. Unele studii au identificat tulburări de peristaltică la aproximativ 42% dintre pacienții cu FC (16,18). Peristaltismul secundar este un mecanism de protecție împotriva refluxului în timpul somnului. În studiul lui Pawuels, aproape 50% dintre adulții cu FC au avut o creștere a refluxului în timpul nopții, în supinație, sugerând ca mecanism responsabil scăderea peristaltismului secundar (10).

Dieta bogată în grăsimi, insuficiența pancreatică, medicația utilizată pentru boala pulmonară (în special beta2-agoniștii inhalatori care pot reduce tonusul sfincterului esofagian inferior), tehnicile de drenaj postural (cel puțin la sugari și copii) sunt alți factori care pot agrava/influența în sens negativ RGE (19, 20, 21).

1.2 Tablou clinic

Tabloul clinic tipic și sugestiv pentru BRGE include senzația de arsură gastrică sau retrosternală ce se deplasează de la nivelul etajului abdominal superior în sus, spre cavitatea orală, și regurgitații de lichid cu gust acru sau conținut gastric, simptomatologie diurnă sau nocturnă, care apare de cel puțin 2 ori /săptămână.

Unii pacienți pot prezenta simptome atipice precum greață, eructații, digestie încetinită și senzație de sațietate precoce, durere epigastrică, meteorism – care pot fi considerate ca simptome asociate BRGE dacă răspund pozitiv la terapia cu inhibitori de pompa de protoni (IPP), vărsături, dureri precordiale (putând mima un eveniment ischemic), simptomatologie respiratorie (tuse, wheezing, rinosinuzită cronică – putând fi interpretate ca astm bronșic), simptomatologie la nivelul cailor aeriene superioare (disfonie, odinofagie etc.), treziri în timpul nopții sau dimineața mai devreme, coșmaruri (22).

O atenție sporită trebuie acordată simptomelor "alarma", ce pot sugera diagnostice alternative severe (de exemplu: neoplasm gastric) sau alte complicații: disfagie, odinofagie, pneumonie de aspirație, tuse persistentă sau recurentă, disfonie, greață și/sau vărsături frecvente, durere persistentă, sângerări la nivelul tractului gastrointestinal, anemie feriprivă, scădere ponderală neexplicată, adenopatii, masă epigastrică palpabilă, simptome atipice nou apărute după vârsta de 45-55 ani, istoric familial de adenocarcinom esofagian sau gastric (22).

1.3 Diagnosticul BRGE

Diagnosticul BRGE se bazează pe recomandările ghidurilor gastroenterologice în vigoare pentru pacienții fără FC.

Conform ghidului Organizației mondiale de gastroenterologie privind BRGE (22), prima etapă de diagnostic este terapia de probă cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) timp de 8 săptămâni, în prezența tabloului clinic caracteristic, fără simptome de alarmă. Dacă simptomele de reflux persistă la doza standard de IPP o dată pe zi, se poate încerca împărțirea dozei, dublarea dozei sau schimbarea cu un alt IPP și asocierea de medicație prokinetică (8). În absența răspunsului la aceste încercări terapeutice se recomandă continuarea investigațiilor.

Examinarea radiologică a tractului gastrointestinal cu substanță de contrast este utilă în evaluarea anatomiei esofagului și stomacului, însă nu se utilizează de rutină, fiind recomandată la pacienții care asociază disfagie, anomalii structurale (hernie hiatală, malrotație), anomalii de motilitate (acalazie).

Endoscopia digestivă superioară (EDS) cu sau fără biopsie se indică în prezența simptomatologiei de alarmă sau a suspiciunii unei complicații. EDS poate identifica prezența eroziunilor (esofagită erozivă) sau absența lor (BRGE non-erozivă), esofagita eozinofilică, esofagita asociată cu antiinflamatoarele non-steroidiene sau boala celiacă, esofag Barrett, adenocarcinom esofagian. Esofagul Barrett este o leziune preneoplazică și este o complicație cunoscută a BRGE. Importanța screeningului esofagului Barrett la pacienții cu FC (mai ales la cei cu transplant de organe) a fost evidențiată de Knotts și colaboratorii, care au identificat un risc de 3 ori mai mare pentru esofagul Barrett sau neoplazie asociată, la o vârsta medie redusă (36 ani) (5). Un risc crescut pentru esofagul Barett a fost observat și la populația pediatrică cu FC (23). Testarea pentru Helicobacter pylori (test antigen din fecale sau test respirator) este indicată în prezența diagnosticului sau a suspiciunii de boală ulceroasă (22).

Testare pH-impedanța intraluminala multicanal se recomandă în cazurile de BRGE refractară la modificările de dietă și stil de viață, terapia de probă cu IPP, atât la copii, cât și la adulți. Este gold standard de evaluare a RGE la pacienții în tratament de supresie a

refluxului acid și oferă date legate de extinderea proximală a refluxului. Această investigație identifică și diferențiază refluxul acid, slab acid și non-acid, și caracterizează evenimentele de reflux ca fiind lichide, gazoase, solide sau mixte (24, 25).

Refluxul duodeno-gastroesofagian se evaluează prin sistem de monitorizare Bilitec, ce măsoară absorbția bilirubinei esofagiene. Manometria esofagiană identifică tulburările de motilitate esofagiană și poate fi indicată în prezența disfagiei sau înainte de intervenția chirurgicală anti-reflux (14).

1.4 Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferential al BRGE este larg. Gastrita, duodenita sau ulcerul peptic pot determina tablou clinic asemănător. Tulburări de motilitate ale esofagului sau stricturi esofagiene pot determina disfagie. Prezența sațietății precoce postprandiale, meteorismul abdominal, greața și vărsăturile pot fi prezente în cazul asocierii dismotilității sau gastroparezei intestinului anterior. Esofagita infecțioasă se poate manifesta prin odinofagie (26).

Relația dintre BRGE și boala pulmonară în FC este bidirecțională, fiind implicați mai mulți factori. Este o patologie subdiagnosticată, refluxul putând evolua asimptomatic, deaceea recunoașterea BRGE și tratamentul corespunzător, va reduce riscul afectării pulmonare și a complicațiilor gastrointestinale. Încă nu există ghiduri corespunzătoare privind diagnosticul, monitorizarea pe termen lung sau managementul BRGE la pacienții cu FC (25).

2. Insuficiența pancreatică exocrină

Pancreasul are un rol foarte important în digestie, prin secreția enzimelor digestive (amilaza pancreatică, colipaza, lipaza, proteaza) în duoden, ce au rolul de a digera elementele nutritive importante (proteinele, carbohidrații și lipidele). Celulele acinare pancreatice secretă aceste enzime, în formă inactivă, la nivelul lumenului acinar și mai apoi, sunt eliberate în canalele pancreatice.

În canalele pancreatice se secreta în același timp bicarbonat pentru a alcaliniza și dilua enzimele digestive, și acidul gastric din lumenul duodenal (27). În FC, anomalia CFTR determină reducerea secreției de bicarbonat, clor și apă, determinând secreții acide și concentrate, care determină dilatare și obstrucția canalelor. Deasemenea pH-ul ductal acid determină activarea tripsinogenului și lezarea ireversibilă a epiteliului pancreatic, determinând un cerc vicios – ca urmare a leziunilor ireversibile, apare în evoluție fibroza, distrucția celulelor acinare, care alterează producția și exocitoza enzimelor digestive și a bicarbonatului. În absența enzimelor și a bicarbonatului, apar tulburări ale digestiei și persistența acidului în duoden (27).

Insuficiența pancreatică exocrină este responsabilă de tulburările de digestie și malabsorbție în FC. Prevalența insuficienței pancreatice este 85-90% dintre pacienții cu FC, și crește o dată cu înaintarea în vârstă. O reducerea a secreției pancreatice sub 5-10% duce la manifestări clinice (28). În insuficiența pancreatică moderată poate exista o eliberare de enzime pancreatice ca răspuns la nutrienți.

Printre factorii contributivi în dezvoltarea insuficienței pancreatice au fost incluse încorporarea în exces a fosfolipidelor membranare (acid arahidonic și acid docosahexenoic),

profilul anormal al acizilor graşi esenţiali, corelaţia puternică cu mutaţia deltaF508. Mutaţiile CFTR de clasa I – III (clase ce se asociază cu sinteza redusă, cu anomalii de procesare sau reglare a CFTR) determină boală pulmonară mai severă şi se asociază mai frecvent cu insuficienţa pancreatică (29). Există un procent de pacienţi cu boală pulmonară mai uşoară, cu functionalitate pancreatica partiala , ce reuşesc să asimileze o parte din nutrienţi, să se dezvolte şi să ajungă la vârstă adultă (30, 31). Distrugerea pancreasului exocrin poate avea loc în timp, astfel că pacienţi care s-au născut cu funcţie pancreatică prezervată dezvoltă în timp insuficienţă pancreatică (28).

2.1 Tablou clinic

Pacienţii cu insuficienţă pancreatică exocrină pot prezenta steatoree (scaune urât mirositoare, uleioase), meteorism, flatulenţă, dispepsie, scădere ponderală. Uneori simptomele pot lipsi, sau insuficienţa pancreatică poate fi o cauză a scăderii ponderale inexplicabile la adult. (32).

Pacienţii FC cu insuficienţă pancreatică asociază malabsorbţia vitaminelor liposolubile, efectele negative fiind numeroase. Scăderea acuităţii vizuale în condiţii scotopice, xeroftalmie, tulburări de vindecare a ţesuturilor, deficienţe imune sunt câteva dintre manifestările deficienţei de vitamina A. Vitamina D are rol în sănătatea sistemului osos, cardiovascular, neurologic, în imunitate, inflamaţie, diferenţiere celulară. Vitamina E are rol antioxidant, rol important în sănătatea sistemului neurologic, iar deficitul poate determina ataxie spinocerebelară, retinopatie pigmentată, miopatii sau tulburări cognitive. Vitamina K are rol în coagulare, sintetizarea unor proteine din metabolismul osos (33).

2.2 Diagnostic

Particularitatea diagnosticului insuficienţei pancreatice exocrine constă în pozitivarea testelor doar în momentul deficitului sever al funcţiei. În prezent nu există un standard pentru diagnosticarea şi evaluarea severităţii insuficienţei pancreatice exocrine.

Estimarea grăsimilor din fecale/ 72 ore prin metoda van de Kamer (34) este un test indirect standard pentru diagnosticul steatoreei, dar fără a putea identifica cauza malabsorbţiei. Testul este pozitiv atunci când se indentifică peste 7 g grăsime/24 ore (35). Datorită complexităţii metodologiei testului, nu este o investigaţie de rutină. Doar o scădere a lipazei pancreatice sub 5-10% faţă de valoarea normală va permite măsurarea steatorei prin această investigaţie, deci, nu poate evalua insuficienţa uşoară sau moderată.

Evaluarea calitativă a grăsimilor din fecale sau steatocritul acid, sunt alte teste indirecte, însă au specificitate redusă, rezultatele putând fi influenţate de alţi factori (35).

Elastaza-1 fecală (FE-1) este cel mai frecvent test indirect utilizat pentru diagnosticarea insuficineţei pancreatice exocrine (IPE) şi monitorizarea anuală a pacienţilor FC (35). Testul se efectuează prin tehnica ELISA, iar valoarea prag de sub 128 μg/g scaun are cea mai mare sensibilitate şi specificitate pentru diagnosticul IPE (36). Tehnica prezintă şi dezavantaje, deoarece măsoară doar secreţia enzimelor, iar absorbţia grăsimilor depinde şi de pH-ul luminal şi prezenţa alimentelor, factori ce pot fi la rândul lor alteraţi de alte cause (36). Utilizarea terapiei de substituţie a enzimelor pancreatice nu influenţează testul, dar rezultate fals pozitive pot să apară dacă scaunul este apos.

Testele directe implică evaluarea secreției de enzime pancreatice și bicarbonat, prin stimularea secreției și apoi colectare, fie prin sistem Dreiling (care conține 3 porturi pentru aspirarea secrețiilor: unul la nivelul stomacului, unul pentru instilarea markerului și unul pentru aspirarea secrețiilor duodenale), fie pe calea endoscopiei digestive (35). Engjom și colaboratorii au arătat că măsurarea secreției pancreatice pe cale endoscopică la 30 și 45 de minute, prezintă acuratețe în diferențierea pacienților cu FC și funcție pancreatică insuficientă, de FC cu funcție pancreatică suficientă și de pacienții normali (37). Datorită complexității manevrei (necesitatea sedării, costuri ridicate), tehnica endoscopică nu este utilizată de rutină.

Studiul lui Madzak și colaboratorii a arătat ca volumul secreției pancreatice la 13 minute de la stimulare, măsurat prin rezonanța magnetică nucleară (RMN), prezintă acuratețe în detectarea insuficienței pancreatice între pacienții cu FC și cei normali, dar nu a fost la fel de fidel în distingerea pacienților FC cu insuficiență pancreatică de cei cu suficiență pancreatică (38).

Este recomandat screeningul insuficienței pancreatice la toți pacienții cu FC indiferent de vârstă, iar dacă testarea inițială a fost negativă, se recomandă monitorizarea funcției pancreatice prin efectuarea elastazei fecale-1 anual, întrucât funcția pancreatică se poate degrada în evoluția bolii. Terapia cu enzime pancreatice se poate iniția dinaintea testării, la pacienții simptomatici sau în prezența a două mutații severe CFTR (39).

Deasemenea, se recomandă testarea nivelului vitaminelor liposolubile (vitamina A, E, D) la diagnostic și cel puțin anual, sau la 3-6 luni de la modificarea terapiei. Nu se recomandă evaluarea nivelului vitaminei K, metoda are sensibilitate redusă. Dozarea nivelului vitaminei B12 se recomandă doar pentru pacienții cu insuficiență pancreatică netratată timp îndelungat (35).

2.3 Diagnosticul diferențial

Malabsorbția de cauză non-pancreatică include boala celiacă, boala Crohn, sindrom Zollinger-Ellison, gastropareză, statusul post-by-pass gastric, sindromul de intestin scurt, în timp ce pancreatita cronică sau pancreatectomia sunt diagnostice diferențiale pentru insuficiența pancreatică. Tulburările de comportament, precum anorexia, pot fi o cauză care determină malnutriție (35).

3. Pancreatita recurentă

Este o complicație relativ rară a FC, întâlnită mai frecvent la pacienții adulți cu funcție pancreatică suficientă cu genotipuri ușoare; un studiu a arătat că 70% dintre pacienții cu funcție pancreatică suficientă ce au dezvoltat pancreatita asociau un genotip ușor, restul de 30% asociau genotipuri moderat -severe (40). Apariția pancreatitei acute la pacienții cu FC și insuficiență pancreatică este rară, dat fiind că aceștia nu au mult țesut acinar residual (40). Într-un procent de 20% din cazuri, pancreatita apare la adolescență sau la vârstă adultă, iar dintre aceştia 22% vor evolua către cronicizare (40).

Deasmenea, pancreatita poate fi prima sau unica manifestare a FC. Mecanismul fiziopatologic implică inflamație și distrucția pancreasului prin obstrucția canalelor pancreatice și reducerea pH-ului (41). Este posibil ca incidența pancreatitei la pacienții cu FC să crească datorită introducerii terapiei cu modulatori CFTR, care îmbunătățește funcția

pancreatică exocrină. Un articol recent (42) a prezentat 5 cazuri ale unor pacienți (cu vârste cuprinse între 8-16 ani) cu FC și insuficientță pancreatică, sub tratament cu modulatori CFTR (durata medie a terapiei a fost de 30 luni), care au dezvoltat pancreatită acută. Alți factori de risc pentru pancreatită include infecții sau consumul de medicamente.

3.1 Tabloul clinic

Simptomatologia pancreatitei acute include durere în etajul abdominal superior cu sau fără vărsaturi, creșterea nivelului amilazei și/sau a lipazei serice de cel putin 3 ori peste nivelul superior al normalului, și/sau dovezi imagistice sugestive pentru pancreatită (43, 44). Pentru a defini pancreatita acută sunt necesare cel puțin două astfel de pusee, cu revenirea la normal între acestea.

Pancreatita cronică este sugerata de :

- prezența durerii abdominale cronice și modificări imagistice caracteristice, sau
- insuficiența pancreatica exocrina și modificări imagistice caracteristice pentru PC sau
- evidențierea insuficienței pancreatica endocrina și prezența modificărilor imagistice caracteristice pentru pancreatita cronica (43,44).

4. Chisturile pancreatice

Chisturile pancreatice pot să apară în aproximativ 8% dintre pacienții cu FC (45). Tabloul clinic este nespecific, incluzând dureri abdominale vagi, saţietate precoce și/sau greață, dar majoritatea sunt asimptomatici, descoperirea lor fiind incidentală, în urma evaluării imagistice abdominale. Desigur, complicarea chisturilor (efect de masa, infecție, hemoragie) poate determina apariția simptomatologiei. Managementul chisturilor implică evaluarea RMN și monitorizarea în dinamică, în final, putându-se lua în considerare managementul chirurgical sau endoscopic (46).

5. Disbioza intestinală

Microbimul intestinal la pacienții cu FC este unic datorită particularităților fiziopatologice ale bolii, însăși anomalia CFTR determinând tulburarea microbiomului intestinal (47). Coffey și colaboratorii (48) au arătat particularitățile taxonomice microbiene care determină boala gastrointestinală în FC. Există o creștere excesivă bacteriană la nivelul intestinului subțire, ce este influențată și de alți factori – tulburările peristaltice, acumularea de mucus, disfuncția sistemului imunitar mucosal, tulburările electroliților și fluidelor (49).

Acumularea de mucus excesiv, lipicios, peristaltismul intestinal încetinit, ajută la dezvoltarea anormală și excesivă a tulpinilor bacteriene patogene intestinale (50). Antibioterapia prelungită influențează microbiomul intestinal, prin reducerea bacteriilor comensale în detrimentul bacteriilor rezistente la antibiotic (27). Este binecunoscută relația dintre consumul de antibiotice și infecția cu Clostridium difficile, iar la pacienții cu FC poate fi asimptomatică, întrucât diareea este determinată de o toxină care activează secreția clorului dependent de CFTR (51).

Inflamația intestinală a fost demonstrată de prezența markerilor inflamatori în probele de biopsie de la nivelul duodenului aparent normal (52). Nivele crescute de calprotectină fecală au fost identificată la peste 60% dintre pacienții ce asociau modificări endoscopice (eritem, ulcerații, edem, rupturi ale mucoasei ileonului și jejunului) (53).

Inflamația intestinală promovează colonizarea cu Escherichia coli (E.coli), mai mult, studiile au observat o asociere puternică a disbiozei E.coli cu boala gastrointestinală severă, dezvoltare slabă, prin alterarea metabolismului și absorbției lipidelor, malnutriție (54). Prezența unui pH acid la nivelul intestinului alterează digestia și absorbția lipidelor. Examinarea biopsiilor de intestin au aratat că nu doar factorii descriși anterior influențează malabsorbția nutrienților și determină malnutriție, ci și anomaliile enterocitelor.

6. Creșterea excesivă bacteriană în intestinul subțire (CEBIS)

Aproximativ 30-40% dintre pacienții cu FC prezintă creștere excesivă bacteriană în intestinul subțire (CEBIS) (55). Tulburările de peristaltică intestinală, disbioza intestinală, utilizarea medicației de inhibare a acidului, malnutriția, toate aceste mecanisme crează premisele apariției CEBIS.

Această patologie determină simptome nespecifice precum durere abdominală, dispepsie, flatulență, balonare, diaree, scădere ponderală sau incapacitatea de a crește în greutate, tulburări de concentrare, și se asociază cu anemie, malabsorbția grăsimilor și nutrienților. Nu au fost descoperite teste precise de diagnosticare, însă se poate utiliza endoscopia cu biopsie, sau test respirator cu hidrogen (poate da rezultate fals pozitive) (56).

7. Sindromul de obstrucție intestinală distală (DIOS)

DIOS este mai frecvent la adulți față de copii și are un risc mare de a recidiva.

7.1 Factorii de risc pentru apariția DIOS

include următoarele: genotip sever, istoric de ileus meconial, insuficiență pancreatică, deshidratare, controlul slab al malabsorbției grăsimilor, istoric de DIOS, transplant de organe, diabetul asociat FC (57, 58). Factorii locali responsabili pentru DIOS sunt anomaliile mucusului, inflamația intestinală, peristaltism intestinal încetinit. DIOS este definit de prezența unei mase fecale localizată la nivel ileo-cecal, ce determină obstrucție intestinală completă sau parțială (58).

7.2 Tabloul clinic

Simptomatologia poate debuta acut sau poate fi prezentă intermitent, cu agravare progresivă. Cel mai frecvent simptom este durerea în fosa iliacă dreaptă, iar pe lângă aceasta pot fi prezente distensia abdominală, flatulența, scăderea ponderală, scăderea apetitului. Asocierea varsaturilor sugereaza obstrucția intestinală completă. La palpare se obiectivează o masă în fosa iliacă dreaptă. DIOS poate fi prezent chiar si in prezența diareei sau a unui scaun normal, deși constipația este mai frecventă (57,58).

7.3 Diagnosticul pozitiv al DIOS este caracterizat de triada clasică:

- durere sau distensie abdominală,
- masă palpabilă în fosa iliacă dreaptă,
- radiografia abdominală pe gol: masă fecală în intestinul subțire distal și colonul drept (cu cantitate redusă sau fără fecale distal de obstrucție), cu aspect granular sau "aerat" (cu bule), și ocazional nivele hidroaerice și dilatarea intestinului subțire (32).

Ecografia abdominală nu poate diferenția DIOS de apendicită sau invaginație. CT-ul abdominal poate exclude alte cauze, și evidențiază fecale blocate în ileonul distal și dilatația proximală consecutivă.

Irigografia este utilă atât în scop diagnostic (absența substanței de contrast în ileonul terminal), cât și în scop terapeutic, dar poate prezenta anumite riscuri (perforație, ischemia intestinului, hipotensiune sau șoc prin depleția fluidelor intravasculare) (32, 57).

7.4 Diagnosticul diferențial

Include constipația cronică (în constipație debutul patologiei este mai progresiv, fecalomul este distribuit uniform de-a lungul colonului, mult mai distal), invaginația intestinală (de luat în considerare în prezența semnelor de obstrucție completă), apendicită, abces apendicular, mucocelul apendicelui, boala Crohn (în special localizarea ileocecală), adeziuni, volvulus, patologie ovariană, colopatie fibrozantă, neoplasm de colon (de luat în considerare în cazul simptomelor /episoade de obstrucție intestinală recurente) (57).

8. Constipația

Este o patologie intestinală ce afectează mai mult de 50% dintre pacienții cu FC. Indiferent de statusul funcției pancreatice (suficientă sau insuficientă), pacienții cu FC au predispoziție către constipație, datorită anomaliilor secrețiilor intestinale, a motilității. Teoria conform căreia terapia de substituție a enzimelor pancreatice (doze în exces sau inadecvate) determină constipația la pacienții cu FC, se pare că a fost infirmată (59). Istoricul de ileus meconial și malabsorbția grăsimilor sunt factori contributivi în apariția constipației (14). Constipația este definită ca frecvență redusă a mișcărilor intestinale și creșterea consistenței scaunului, putând determina impactare fecală progresivă la nivelul întregului colon (60).

Tabloul clinic

Pacientul prezintă senzație de plenitudine la nivel abdominal, meteorism, durere abdominală, tranzit intestinal încetinit. Anamneza trebuie să includă detalii legate de frecvența și consistența scaunelor, dieta, medicația utilizată (laxative, enzime pancreatice), antecedente chirurgicale, funcție pancreatică, fluctuațiile greutății corporale (61).

9. Invaginația intestinală

Apare la aproape 1% dintre pacienții cu FC și are factori de risc similari cu DIOS. Cel mai frecvent invaginația se produce la nivelul ileonului și cecumului, putând implica și mezenterul (62).

9.1 Tabloul clinic

Este greu de diferențiat de cel al DIOS complet, pacienții prezentând dureri abdominale colicative, severe, vărsături, distensie abdominală, letargie, iar la palpare se poate identifica o masa tumorala.

9.2 Diagnosticul

Poate fi confirmat de ecografia abdominală, prin aspectul de "țintă" datorită edemului circular din jurul invaginației centrale. Utilizarea Doppler este utilă pentru identificarea prezenței ischemiei. Sensibilitatea ecografiei este redusă la pacienții cu aerocolie marcată, obezitate, ascită. Aspectul la examinarea computer tomografie (CT) abdominală este asemănătoare cu cea a ecografiei abdominale, având o acuratețe mai mare. Ischemia intestinală este sugerată de staza venoasă, edem și prezența aerului în peretele intestinal. Irigografia poate fi diagnostică (defect de umplere " în formă de cupă"), dar și terapeutică, însă cu riscurile prezentate anterior (63).

10. Patologia apendiculară

Incidența apendicitei acute este mai redusă (între 1-2%) față de populația generală, probabil datorită mucusului care împiedică ocluzia totală a apendicelui sau a antibioterapiei prelungite utilizată pentru boala pulmonară. La pacienții cu FC și apendicită s-a observat un risc mai mare pentru întârzierea diagnosticului, perforație și abces apendicular.

10.1 Tablou clinic

Se manifestă adesea atipic, fiind greu de diferențiat de celelalte patologii intestinale asociate FC. Simptomele raportate au fost durere abdominală migratorie sau focala în fosa iliacă dreaptă, sau durere focală intermitentă și cronică în fosa iliacă dreaptă, datorată de distensia mucoidă în tensiune a apendicelui. Afectarea apendicelui a fost identificată în unele cazuri la autopsie, semn că patologia poate evolua asymptomatic (64).

10.2 Diagnostic

Pentru a stratifica pacienții în grupuri de risc se poate folosi scorul Alvarado (maxim 10 puncte), format din următorii itemi: durere abdominală migratorie, anorexie, greață sau vărsătură, durere la palpare în cadranul inferior drept, durere la decompresia bruscă a abdomenului după palpare, febră, leucocitoză și neutrofilie (65).

Irigografia arată un efect de masa asupra cecului, însă nu este sensibil pentru diagnosticul apendicitei acute, mai mult, investigația are risc de complicații severe.

Computer tomografia abdominala poate sa identifice caracteristici comune apendicitei acute precum – creșterea diametrului și îngroșarea peretelui apendicelui, litiaza la nivelul apendicelui, însă acestea nu prezintă acuratețe diagnostică. Ascita a fost asociată în unele cazuri.

Laparoscopia diagnostică poate reduce riscul unei laparotomii inutile (66).

11. Colonopatia fibrozantă

În anul 1994 apar printre primele menționări ale colonopatiei fibrozante (67). Apariția acestei boli intestinale este legată de dozele mari de enzime pancreatice, dar nu explică în totalitate cauza stricturilor (67). Incidența cazurilor s-a redus foarte mult după ce ghidurile de management a FC au redus dozele recomandate de lipază.

11.1 Tabloul clinic

este nespecific (durere abdominala, diaree, obstructie partiala sau completa la nivelul colonului, sangerare rectala), asemănător cu cel al DIOS, apendicită, colonopatie fibrozantă.

11.2 Diagnostic

Irigografia evidențiază stricturi la nivelul colonului, scurtarea colonului ascendent, haustra anormale (68). Se recomandă utilizarea cu precauție a irigografiei la pacienții cu durere abdominală acută. Se pare că nu s-au putut stabilit criterii imagistice specifice colonopatiei fibrozante pe CT-ul abdominal.

12. Alte boli gastrointestinale

Boala celiacă sau boala inflamatorie intestinală au fost raportate la pacienții cu FC. O metaanaliză recentă a arătat o prevalență a bolii celiace de două ori mai mare la pacienții cu FC față de populația generală, datele incluzând anticorpi tisulari transglutaminază serici și biopsii intestinale (69). Diagnosticul bolii celiace este frecvent omis la pacienții cu FC, datorită tabloului clinic asemănător.

Bolile inflamatorii intestinale (Boala Crohn și Colita ulcerativă) sunt patologii intestinale care se pot asocia la pacienții cu FC și trebuie luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al patologiilor intestinale. Un studiu a raportat au o prevalență mai mare față de populația generală (0,8%) (70).

13. Patologia neoplazică gastrointestinală

Există un risc mai mare pentru neoplazii ale aparatului digestiv la pacienții cu FC. Studiile au identificat o incidență crescută a polipilor la pacienții FC cu vârsta ≥ 40 ani, iar 3% au fost diagnosticați cu cancer de colon la screeningul initial (71). Riscul pentru neoplasmul gastrointestinal este de 4 ori mai mare la pacienții cu diabet zaharat asociat FC.

Ghidul pentru screeningul cancerului colorectal al Fundației FC recomandă începerea screeningului la vârsta de 30 de ani pentru cei care au primit transplant de organe, și 40 de ani pentru ceilalți adulți cu FC. Reevaluarea endoscopică are loc la fiecare 5 ani, sau chiar mai puțin dacă se identifică polipi adenomatoși (72).

Concluzii

Anomalia CFTR disturbă multiple procese în organismul pacienților cu FC, multe dintre acestea fiind încă incomplete elucidate. Patologia gastrointestinală este o problemă importantă pentru medicii curanți, dar și pentru pacienții cu FC. Probabil că în viitor, odată cu creșterea ratei de supraviețuire a pacienților cu FC și noile terapii dezvoltate, comorbiditățile vârstei adulte vor influența patologia gastrointestinală și va aduce noi provocări pentru managementul multidisciplinar.

Listă abrevieri

FC- Fibroză Chistică
CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
BRGE - Boala de reflux gastroesofagian
RGE - Refluxul gastroesofagian

IPP - Inhibitori de Pompă de Protoni
VEMS - Volum Maxim în Prima Secundă
SEI - Sfincterului Esofagian Inferior
EDS - Endoscopia Digestivă Superioară
FE-1 - Elastaza-1 fecală
IPE - Insuficiență Pancreatică Exocrină
RMN - Rezonanța Magnetică Nucleară
CEBIS - Creștere Excesivă Bacteriană în Intestinul Subțire
DIOS - Sindromul de Obstrucție Intestinală Distală

Bibliografie

1. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. Am J Dis Child. 1938;56:344-99.
2. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR protein: not just a chloride channel?. Cells. 2021 Oct 22;10(11):2844.
3. Ng C, Prayle A. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. Paediatrics and Child Health. 2024 Aug 31.
4. Feigelson J, Sauvegrain J. Gastro-esophageal reflux in mucoviscidosis. La Nouvelle presse medicale. 1975 Nov 8;4(38):2729-30.
5. Knotts RM, Solfisburg QS, Keating C, DiMango E, Lightdale CJ, Abrams JA. Cystic fibrosis is associated with an increased risk of Barrett's esophagus. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 May 1;18(3):425-9.
6. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, Levvey BJ, Williams TJ, Bailey M, Snell GI, Wilson JW. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. The Journal of heart and lung transplantation. 2005 Oct 1;24(10):1522-9.
7. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas Y, Hauser B, Sifrim D. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. Gut. 2008 Aug 1;57(8):1049-55.
8. Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, Leonardi S. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. World journal of gastroenterology. 2020 Nov 11;26(41):6322.
9. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, Strandvik B, McKenzie SG. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Respiratory Journal. 2001 Aug 1;18(2):298-305.
10. Pauwels A, Decraene A, Blondeau K, Mertens V, Farré R, Dupont L, Sifrim D. W1060 Bile Acids in Sputum of Patients With Cystic Fibrosis. Gastroenterology. 2010;5(138):S-642.
11. Wu YC, Hsu PK, Su KC, Liu LY, Tsai CC, Tsai SH, Hsu WH, Lee YC, Perng DW. Bile acid aspiration in suspected ventilator-associated pneumonia. Chest. 2009 Jul 1;136(1):118-24.
12. Pauwels A, Verleden S, Farre R, Vanaudenaerde BM, Van Raemdonck D, Verleden G, Sifrim D, Dupont LJ. The effect of gastric juice on interleukin-8 production by cystic fibrosis primary bronchial epithelial cells. Journal of Cystic Fibrosis. 2013 Dec 1;12(6):700-5.
13. Reen, F.J., Woods, D.F., Mooij, M.J., Adams, C. and O'gara, F.. Respiratory pathogens adopt a chronic lifestyle in response to bile. 2012
14. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2012 Sep 1;107(9):1346-53.
15. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:799–807.

16. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of Increased Gastroesophageal Reflux in Patients With Cystic Fibrosis. American Journal of Gastroenterology. 2012 Sep;107(9):1346–53.
17. Stringer DA, Sprigg A, Juodis E, Corey M, Daneman A, Levison HJ, Durie PR. The association of cystic fibrosis, gastroesophageal reflux, and reduced pulmonary function. Canadian Association of Radiologists journal= Journal l'Association canadienne des radiologistes. 1988 Jun 1;39(2):100-2.
18. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ. Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. Journal of the Royal Society of Medicine. 1998 Jan;91(1):7-9.
19. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2005 Sep 1;41:S21-3.
20. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled β2-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. Chest. 2001 Oct 1;120(4):1184-9.
21. Lacy BE, Mathis C, DesBiens J, Liu MC. The effects of nebulized albuterol on esophageal function in asthmatic patients. Digestive diseases and sciences. 2008 Oct;53:2627-33.
22. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A. World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease. Journal of clinical gastroenterology. 2017 Jul 1;51(6):467-78.
23. Hassall E, Israel DM, Davidson AG, Wong LT. Barrett's esophagus in children with cystic fibrosis: not a coincidental association. American Journal of Gastroenterology (Springer Nature). 1993 Nov 1;88(11).
24. Houghton LA, Lee AS, Badri H, DeVault KR, Smith JA. Respiratory disease and the oesophagus: reflux, reflexes and microaspiration. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2016 Aug;13(8):445-60.
25. Maqbool A, Pauwels A. Cystic fibrosis and gastroesophageal reflux disease. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov 1;16:S2-13.
26. Lusman SS, Grand R. Approach to chronic abdominal pain in Cystic Fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov 1;16:S24-31.
27. Adeyemo-Salami OA. Cystic Fibrosis in the Intestine and the Influence on Digestion. Journal of Immunological Sciences. 2020 Oct 5;4(3).
28. Ng C, Prayle A. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. Paediatrics and Child Health. 2024 Aug 31.
29. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Annals of human genetics. 2003 Sep;67(5):471-85.
30. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H, Forstner G. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. The Journal of pediatrics. 1982 Jun 1;100(6):857-62.
31. Wilschanski M, Durie PR. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine. 1998 Dec;91(34_suppl):40-9.
32. Sabharwal S, Schwarzenberg SJ, Heyman MB. Cystic fibrosis: overview of gastrointestinal disease.
33. Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. Nutrition in Clinical Practice. 2022 Oct;37(5):1074-87.
34. De Kamer JV, Huinink HT, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in faces. J Biol Chem. 1949;177:347-55.
35. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov 1;16:S70-8.
36. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. Pancreatology. 2012 Feb 1;11(6):535-45.

37. Engjom T, Erchinger F, Lærum BN, Tjora E, Aksnes L, Gilja OH, Dimcevski G. Diagnostic accuracy of a short endoscopic secretin test in patients with cystic fibrosis. Pancreas. 2015 Nov 1;44(8):1266-72.
38. Madzak A, Engjom T, Wathle GK, Olesen SS, Tjora E, Njølstad PR, Lærum BN, Drewes AM, Dimcevski G, Frøkjær JB, Haldorsen IS. Secretin-stimulated MRI assessment of exocrine pancreatic function in patients with cystic fibrosis and healthy controls. Abdominal Radiology. 2017 Mar;42:890-9.
39. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. The Journal of pediatrics. 2009 Dec 1;155(6):S106-16.
40. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. Gastroenterology. 2011 Jan 1;140(1):153-61.
41. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. Journal of Cystic Fibrosis. 2012 Sep 1;11(5):355-62.
42. Gould MJ, Smith H, Rayment JH, Machida H, Gonska T, Galante GJ. CFTR modulators increase risk of acute pancreatitis in pancreatic insufficient patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2022 Jul 1;21(4):600-2.
43. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, Van Goor H. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World journal of emergency surgery. 2019 Dec;14:1-20.
44. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016 Mar 1;16(2):218-24.
45. Berrocal T, Pajares MP, Zubillaga AF. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. American Journal of Roentgenology. 2005 Apr;184(4):1305-9.
46. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov 1;16:S79-86.
47. Vernocchi P, Del Chierico F, Russo A, Majo F, Rossitto M, Valerio M, Casadei L, La Storia A, De Filippis F, Rizzo C, Manetti C. Gut microbiota signatures in cystic fibrosis: Loss of host CFTR function drives the microbiota enterophenotype. PloS one. 2018 Dec 6;13(12):e0208171.
48. Coffey MJ, Nielsen S, Wemheuer B, Kaakoush NO, Garg M, Needham B, Pickford R, Jaffe A, Thomas T, Ooi CY. Gut microbiota in children with cystic fibrosis: A taxonomic and functional dysbiosis. Sci Rep. 2019; 9:18593. https://doi.org /10.1038/ s41598-019-55028-7
49. Ikpa PT, Meijsen KF, Nieuwenhuijze ND, Dulla K, de Jonge HR, Bijvelds MJ. Transcriptome analysis of the distal small intestine of Cftr null mice. Genomics. 2020 Mar 1;112(2):1139-50.
50. De Lisle RC, Borowitz D. The cystic fibrosis intestine. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2013 Sep 1;3(9):a009753.
51. Yahav J, Samra Z, Blau H, Dinari G, Chodick G, Shmuely H. Helicobacter pylori and Clostridium difficile in cystic fibrosis patients. Dig Dis Sci2006; 51: 2274–2279.
52. Raia V, Maiuri L, De Ritis G, De Vizia B, Vacca L, Conte R, Auricchio S, Londei M. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. Pediatric research. 2000 Mar;47(3):344-50.
53. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, Malka N, Cohen L, Armoni S, Yatzkan-Israelit Y, Bergwerk A. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2010 Sep 1;51(3):304-8.
54. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. science. 2012 Oct 5;338(6103):120-3.
55. Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov 1;16:S14-23.

56. Gabel ME, Wang H, Gelfond D, Roach C, Rowe SM, Clancy JP, Sagel SD, Borowitz D. Changes in glucose breath test in cystic fibrosis patients treated with 1 month of lumacaftor/ivacaftor. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2022 Jul 1;75(1):42-7.
57. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis. 2011 Jun 1;10:S24-8.
58. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, Robberecht E, Colombo C, Sinaasappel M, Wilschanski M, ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2010 Jan 1;50(1):38-42.
59. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2005 Feb 1;146(2):189-93.
60. Taylor C, Connolly S. Gastrointestinal disease and nutrition. Cystic Fibrosis. 2010.
61. Rao SSC, Rattanakovit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13(5): 295-305., Lusman SS, Grand R. Approach to chronic abdominal pain in cystic fibrosis. J Cyst Fibrosis. 2017; 16(suppl 2): S24-S31
62. Baker RD. Acute abdominal pain. Pediatrics in Review. 2018 Mar 1;39(3):130-9.
63. Marsicovetere P, Ivatury SJ, White B, Holubar SD. Intestinal intussusception: etiology, diagnosis, and treatment. Clinics in colon and rectal surgery. 2017 Feb;30(01):030-9.
64. MacCarthy V P, Mischler E H, Hubbard V S.et al Appendiceal abscess in cystic fibrosis – a diagnostic challenge. Gastroenterology 198486(3)564–568
65. McKay R, Shepherd J. The use of the clinical scoring system by Alvarado in the decision to perform computed tomography for acute appendicitis in the ED. The American Journal of Emergency Medicine. 2007 Jun 1 [cited 2022 Feb 6];25(5):489–93.
66. Chen CH, Chang CC, Yang BY, Lin PY, Wang CS. Acute appendicitis mimicking intestinal obstruction in a patient with cystic fibrosis. Journal of the Formosan Medical Association. 2012 Oct 1;111(10):580-3.
67. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. Lancet. 1994 Jan 8;343(8889):85-6. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90817-6.
68. Crisci KL, Greenberg SB, Wolfson BJ, Geller E, Vinocur CD. Contrast enema findings of fibrosing colonopathy. Pediatric radiology. 1997 Apr;27:315-6
69. Imrei M, Dávid Németh, Hegyi P, Hegyi P, Kiss S, Alizadeh H, et al. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021 Aug 28;11(9):859–9
70. Abel E, Stone L, G. Spoletini, Etherington C, Clifton I, Peckham D. P303 Prevalence and clinical presentation of inflammatory bowel disease (IBD) in a large adult cystic fibrosis (CF) Unit. Journal of Cystic Fibrosis ;23:S161–1.
71. Niccum DE, Billings JL, Dunitz JM, Khoruts A. Colonoscopic screening shows increased early incidence and progression of adenomas in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2016 Jul 1;15(4):548-53.
72. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Braid AL, Cullina J, Daggett A, Fink A, Gini A. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. Gastroenterology. 2018 Feb 1;154(3):736-45.

7. FIBROZA CHISTICĂ – IMPACTUL ASUPRA SISTEMULUI HEPATIC

Doina Ecaterina Tofolean, Ariadna Petronela Fildan, Ionuț-Valentin Stanciu, Ionela Preotesoiu

Afectarea hepatică apare la aproximativ 40% din pacienții cu fibroză chistică (FC) (1,2). Dacă în primii 10 ani de viață se estimează o incidență a bolii hepatice de 2.5/100 pacient-ani, pe termen lung, prevalența bolii hepatice variază între 27-41%, când diagnosticul se pune pe baza examenului histopatologic (3,4). Conform studiului lui Boëlle și colaboratorii, incidența afectării hepatice a crescut cu 1% anual după vârsta de 5 ani, ajungând la 10% până la vârsta de 30 ani. Vârsta medie de diagnostic a bolii hepatice a pacienților adulți cu FC, fără istoric de boală hepatică în copilărie, a fost de 37 de ani (5).

Boala hepatică este a 3-a cauză de deces la pacienții cu FC (6), având o rată de mortalitate între 2-5% (7,8). Leziunile hepatice apar frecvent la vârstă fragedă, astfel că întârzierea diagnosticului și a intervenției terapeutice poate duce la leziuni ireversibile.

Etiopatogenie

Proteina CFTR, responsabilă pentru patogeneza fibrozei chistice, se regăsește la nivelul tuturor celulelor din organism, ceea ce implică afectarea mai multor organe (inclusiv sistemul gastrointestinal, pancreasul, sistemul hepatobiliar etc.). Este binecunoscut rolul proteinei CFTR în transportul transmembranar al clorului și bicarbonatului, reglarea activității altor canale ionice (canalele de sodiu/potasiu, calciu, alte cloruri etc.), menținerea integrității joncțiunilor și a barierelor epiteliale strânse, reglarea nivelului de aciditate a secrețiilor. Deasemenea, proteina este implicată indirect în cascada inflamației, în procesele antioxidante, funcționarea altor organite intracelulare, si alte roluri care nu au fost pe deplin deslușite, explicând multiplele fațete ale anomaliei CFTR (9).

Proteina CFTR se găsește din abundență la nivelul colangiocitelor (nu și în hepatocite!) (10), ce au rol în fluidizarea și alcalinizarea bilei în funcție de nevoile digestive. Pacienții cu FC au risc crescut pentru precipitarea secreției biliare (fiind deshidratată, vâscoasă, nealcalinizată) cu formarea de calculi, ce poate asocia obstrucție ductală (11). Deasemenea, stagnarea lichidului biliar vâscos este responsabil de apariția inflamației periductale, proliferarea căilor biliare și fibroză periportală, aceste fenomene explicând de ce, în unele cazuri, boala hepatică asociată FC se prezintă ca o hepatopatie colestatică, inclusiv ciroză biliară focală (12, 13).

Mecanismul de apariție al cirozei la pacienții cu FC nu este foarte clar, întrucât mutațiile proteinei CFTR sunt asociate cu tulburări în reglarea mecanismelor inflamatorii dependente de receptorul toll-like (TLR-4) și augumentarea inflamației, prin creșterea citokinelor inflamatorii și perturbarea barierelor epiteliale prin auto-activarea Src (omolog celular al oncogenei sarcomului Rous) (14). Studii genetice au descoperit asocierea heterozigotismul alelei SERPINA Z în 9% din cazurile de boală hepatică severă asociată FC (13). Pacienții cu insuficiență pancreatică și două copii ale unei variante severe de CFTR, au un risc mai mare pentru dezvoltarea bolii hepatice, dar nu forme severe (4). În studiul lui

Terlizzi și colaboratorii, sexul masculin, vârsta mică, insuficiența pancreatică, varianta severă CFTR, alela SERPINA1A Z au fost factori de risc asociați cu dezvoltarea bolii hepatice asociate FC (15).

Toate aceste mecanisme determină variate tablouri clinice, de la simple modificări ale testelor funcționale hepatice (aspartataminotransferaza (TGO), alaninaminotransferaza (TGP), gama-glutamiltransferaza (GGT), fosfataza alcalină (FA), bilirubine), până la steatoză hepatică, ciroză biliară focală, ciroză hepatică multifocală, colangiopatie și/sau tulburări ale vezicii biliare. O atenție deosebită a fost acordată cirozei biliare focale și hipertensiunii portale, deoarece acestea pot să apară la nivelul ficatului non-cirotic (16).

Manifestări clinice

Tabloul clinic al bolii hepatice asociate FC variază de la pacient asimptomatic cu anomalii ale testelor de sânge până la boală hepatică avansată. Studiile ce au utilizat ecografia abdominală, au demonstrat că boala hepatică poate fi prezentă în absența simptomatologiei sau a modificărilor biologice. Examenul obiectiv poate identifica precoce modificări legate de dimensiune, textură, fermitate hepatică, dimensiunea splinei, prezența ascitei etc. Pacienții cu boală hepatică avansată au funcție hepatică sintetică prezervată, explicând manifestările clinice reduse. Mărirea ficatului sau a splinei pot fi identificate la palpare. Prezența ascitei la examenul obiectiv este un semn de prognostic negative (17).

Între 1-10% dintre pacienții care prezintă icter și durere abdominală, au obstrucția căilor biliare sau colecistită (18). În stadiul avansat al bolii hepatice și funcția respiratorie are de suferit, augumentând morbiditatea și mortalitatea (19).

Investigații paraclinice

Teste biologice - Creșteri ale TGO, TGP, GGT sau a FA sunt întâlnite la aproape jumătate dintre pacienții cu FC. Creșterile au fost observate la toate categoriile de vârstă, însă ele pot fi tranzitorii revenind la normal spontan, în timp (3), sau pot preceda modificările imagistice și apariția fibrozei. Testele funcționale hepatice sunt necesare pentru monitorizarea bolii hepatice și a riscului pentru complicații (ascită, hemoragie prin ruperea varicelor). Inflamația hepatocelulară se reflectă prin creșterea nivelului TGO, TGP; prezența bolii hepatice și progresia spre forme avansate de boală hepatică, au fost asociate cu creșteri ale nivelului GGT. Deasemenea, în boala hepatică avansată putem identifica creșteri ale nivelului bilirubinei directe, scăderea nivelului albuminei serice și a INR-ului, numărului trombocitelor (indiferent de valoarea absolută). Aceste modificări sugerează și riscul apariției complicațiilor (ascită, hemoragia varicelor) (23).

S-a observat o corelație strânsă între scăderea progresivă a numărului de trombocite (prin urmărire longitudinală) și, prezența și severitatea bolii hepatice la pacienții cu FC (24). Unele studii au remarcat că pacienții cu FC, ciroză hepatică și hipertensiune portală pot avea valori normale ale testelor funcționale hepatice (20). Un studiu a arătat că creșterea nivelului TGO > 1.5x peste limita superioară a normalului (LSN) sau GGT > 1.5x peste LSN au capacitate crescută de predicție a bolii hepatice asociată FC (21). Mai mult, creșterea persistentă a GGT s-a corelat puternic cu apariția cirozei în termen de 2 ani (22).

Scorurile de fibroză

Leung și colaboratorii au validat indicele raportului TGO/trombocite (AST to Platelet Ratio Index (APRI)) APRI și FIB-4 (se calculează după formula: (vârsta în ani × TGO)/(Trombocite × √TGP)) ca biomarkeri de predicție pentru prezența fibrozei hepatice severe, prin corelație cu biopsiile hepatice ale copiilor cu boală hepatică asociată FC (25). Lewindon și colaboratorii au analizat utilitatea elastografiei tranzitorii, metodă neinvazivă de diagnostic și monitorizare a fibrozei hepatice, în combinație cu APRI în diagnosticul precoce al bolii hepatice asociate FC, cât și discriminarea între fibroza precoce-moderată și fibroza severă (26).

Măsurare rigidității hepatice se corelează cu stadiul fibrozei, iar combinarea APRI + măsurarea rigidității hepatice în analiza de regresie logistică a îmbunătățit gradul de distingere între fibroza ușoară-moderată (F1-F2) de fibroză avansată (F3-F4), însă nu a îmbunătățit distingerea între stadiul F0 și orice alt stadiu (datorită numărului mic de pacienți cu F0) (26). În lotul pacienților cu FC fără boală hepatică s-a identificat o creștere semnificativă a rigidității hepatice comparativ cu lotul martor sănătos, însă la 97% dintre aceștia, această modificare nu a progresat către boală hepatică clinic manifestă pe perioada urmăririi (5 ani). Statusul inflamator persistent (datorat infecțiilor respiratorii și sinusale, creșterea bacteriană la nivel intestinal) crește fluxul sangvin hepatic, ce poate explica rigiditatea hepatica (26).

Alături de TGO, APRI, FIB-4, un alt biomarker poate fi util în identificarea fibrozei hepatice și/sau cirozei, raportul GGT/trombocite (27). Indicii de fibroză sunt o noutate pentru managementul pacienților cu FC, iar datele de referință sunt reduse.

Indicele TGO/trombocite (AST-to-platelet ratio index (APRI)) se calculează după formula (TGO/LSN TGO)/Trombocite × 100. Pentru pacienții asimptomatici, cu examen obiectiv și APRI normal, dar cu anomalii ale nivelurilor serice ale TGO și TGP, se poate repeta calcularea APRI la 6 -12 luni. APRI ≥ 0.4 sau nivelul persistent crescut al GGT (> 21UI), necesită evaluare mai detaliată, de exemplu prin investigații imagistice. APRI > 1.0 ridică suspiciunea de boală hepatică avansată asociată FC și necesită investigații amănunțite (28).

GGT-to-platelet ratio (GPR) se calculează după formula (GGT/LSN GGT)/PLT × 100. În urma studiilor, s-au conturat anumite intervale asociate cu gradul fibrozei hepatice, astfel: GPR între 0.2 și 0.32 - fibroză moderată, GPR > 0.6 – fibroză mai avansată. Riscul crescut pentru boala hepatică avansată a fost asociată cu un index GPR peste 0.6 în prezența unui aspect heterogen al ficatului la ecografia abdominală (28). Întrucât valorile de referință pentru TGO sau GGT variază în funcție de laborator, interpretarea acestor scoruri poate fi influențată (28).

Ecografia abdominală este o investigație sensibilă, putând identifica precoce afectarea hepatică în absența modificărilor clinice sau biologice, însă este recomandat să se analizeze în combinație cu indicii de fibroză hepatică, numărul trombocitelor, dimensiunea splinei etc. TE (transient elastography) și SWE (shear-wave elastography) sunt tehnici imagistice non-invazive, cu disponibilitate mare și costuri mai mici, care și-au dovedit utilitatea în diagnosticul și monitorizarea fibrozei hepatice. Se recomandă evaluarea ultrasonografică prin aceeași tehnică (TE sau SWE), cel puțin o dată pe an, monitorizarea evoluției bolii hepatice urmând a se face prin compararea valorilor elastografiei de la an la an (29).

Afectarea hepatică incipientă se asociază cu un nivel al TE > 5.95 kPa și a SWE >1.45 m/s. O valoare a TE >8.7 kPa și SWE >1.84 m/s sugerează cu boală hepatica avansată (grad F3-F4 fibroză) (29).

Biopsia hepatică poate identifica și caracteriza leziunile hepatice predominante (inclusiv extinderea fibrozei portale și a cirozei), fiind utilă în diagnosticul diferențial. Nu este o investigație de primă intenție în diagnosticul și monitorizarea bolii hepatice asociate FC datorită riscurilor mari pentru complicații (pneumotorax, sângerare) și a posibilelor erori de diagnostic (datorită distribuției neuniforme a leziunilor hepatice) (16).

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (RMN) sau colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) sunt investigații utilizate pentru explorarea căilor biliare. Colangiopancreatografia prin RMN este o investigație imagistică mult mai sensibilă în detectarea anomaliilor arborelului biliar (fibroză periportală, stricturi, calculi) comparativ cu ecografia abdominală (29).

Diagnostic

În octombrie 2023, Fundația Fibrozei Chistice a publicat cel mai recent consens privind screeningul, evaluarea și managementul bolii hepatobiliare la pacienții cu FC, unde au fost folosite următoarele definiții și terminologii (29):

a. **Afectarea hepatobiliară asociată FC** (una sau mai multe dintre următoarele caracteristici, dar în absența celor de Boală hepatică avansată asociată FC) - colestază, teste serologice ale funcției hepatice cu valori crescute (orice valoare peste limita superioară a normalului) și persistente (peste 3-6 luni), modificări imagistice hepatice: hepatomegalie, fibroză hepatică (<F4), rigiditate hepatică crescută măsurată prin elastografie (< F4), steatoză hepatică, ciroză biliară focală, colelitiază, colangită sclerozantă, sau hepatolitiază.
b. **Boală hepatică avansată asociată FC** (definită prin una sau mai multe dintre urmatoarele caracteristici) – ficat nodular, fibroză avansată (F4), ciroză multilobulară cu sau fără hipertensiune portală, hipertensiune portală noncirotică.

Hiperplazia regenerativă nodulară (HRN) a putut fi identificată într-un studiu bazat pe biopsii hepatice la pacienți cu FC (24). Este catalogată ca leziune hepatică determinată de medicația utilizată pe termen lung. Descoperirea acestor leziuni asimptomatice ar putea explica creșterile izolate ale transaminazelor și sugerează posibilitatea existenței mai multor cazuri de HRN la adulți cu Boală hepatica asociată FC (30).

Steatoza hepatică este frecvent întâlnită la pacienții FC de orice vârstă, cu o frecvență ce variază între 25-60% (31). Deși se asociază cu malnutriția și deficiența de acizi grași, carnitină, colină, steatoza hepatică se poate regăsi și la cei cu status nutritiv corespunzător. Suspiciunea clinică se bazează pe identificarea la palpare a unei hepatomegalii moi, netede la palpare, uneori tranzitorie, pacienții fiind frecvent asimptomatici (29). Ultrasonografia abdominală prezintă ecogenitate crescută hepatică, iar la examinarea CT se observă atenuare scăzută si pe RMN scăderea intensității semnalului T2. Modificările ecografice pot fi confundate cu cele din fibroza periportală (20). Biopsia hepatică confirmă infiltrarea grăsoasă a celulelor parenchimului hepatic. În general, studiile au arătat că steatoza hepatică nu s-a asociat cu evoluția către boală hepatică avansată (16).

Patologia căilor biliare este frecvent asimptomatică. Pacienții pot prezenta atrofia vezicii biliare sau micro-vezică biliară (20-30% din cazuri, fără semnificație importantă), stenoze ale ductului biliar (complicație rară, sub 1% dintre pacienți). Atrezia căilor biliare trebuie suspicionată în absența vezicii biliare. Colelitiaza este prezentă la sub 10% dintre pacienți, fiind simptomatică în mai puține cazuri. Prezența calculilor crește riscul de colecistită (16). RMN-ul este investigația cu sensibilitate înaltă pentru detectarea anomaliilor căilor biliare intrahepatice la pacienții cu FC fără boală hepatică aparentă clinic (32).

Ciroza biliară focală este una dintre bolile hepatice frecvent întâlnită la examinarea histopatologică post-mortem (20). Frecvența este estimată la 20-30% (31).. Este frecvent asimptomatică, inclusiv markerii serici ai funcției hepatice pot avea valori normale. Examenul obiectiv relevă un ficat dur, cu sau fără mărire de volum. Biopsia hepatică relevă arii de fibroză portală, colestază, proliferarea căilor biliare și ducte biliare obstrucționate de material eozinofilic (16). Ecografia hepatică evidențiază îngroșarea țesuturilor periportale, iar RMN-ul confirmă leziunile prin semnal de intensitate mare periportal pe secvența ponderată T1 (32). Ipoteza că ciroza biliară focală evoluează către ciroză multilobulară este controversată, întrucât cazurile de ciroză multilobulară sunt mult mai mici comparativ cu cele de ciroză biliară focală (20).

Ciroza biliară multilobulară. Prevalența medie a cirozei multilobulare este de aproximativ 10% (31). Este o patologie mai frecventă la copii, puține cazuri fiind diagnosticate după vârsta de 20 de ani. Date mai recente arată că incidența cirozei și a complicațiilor ei este mai mică, rata de mortalitate de orice cauză între pacienții FC cu ciroză fiind de 1.6% (17). Prezența unui ficat dur și nodular, cu dimensiuni normale sau crescute, poate fi singura evidență a bolii hepatice până la apariția hipertensiunii portale, asociind splenomegalie (20). Icter scleral, eritem palmar, hipocratism digital, ascită, sunt alte modificări ce pot fi întâlnite. Biopsia hepatică evidențiază fibroză portală extinsă, ciroză difuză cu multiplii noduli regenerative (32). Ecografia abdominală prezintă un ficat cu contur boselat, nodular, cu heterogenitate parenchimatoasă, iar la examinarea CT și RMN, apar multiplii noduli regenerativi și benzi de fibroză, cu semnal hipointens T2 (32). Pacienții cu ciroză multilobulară pot evolua către hipertensiune portală, precum și complicațiile lor (varice esofagiene sau gastrice, ascită, encefalopatie, spenomegalie, insuficiență hepatică și tulburări de coagulare) (16).

Hepatocarcinomul celular este o complicație a cirozei asociate FC, cu incidență necunoscută, dar la care se așteaptă o creștere a numărului de cazuri odată cu creșterea supraviețuirii pacienților cu FC, respectiv durata crescută a bolii hepatice avansate/ cirozei (29).

Boala vasculară porto-sinusoidală (BVPS) sau Hipertensiunea portală non-cirotică este patologia hepatică cu cea mai mare prevalență la pacienții cu FC. Este principala cauză de transplant hepatic la pacienții cu FC (80-90% din transplanturi) (33). Cea mai recentă nomenclatură definește BVPS ca patologie ce evoluează cu hipertensiune portală, fără a putea identifica etiologia, în absența cirozei (pe baza examenului histopatologic) (34). Este caracterizată histopatologic prin venopatie portală obliterativă, iar testele funcționale hepatice sunt normale o lungă perioadă de timp. (17).

Hipertensiunea portală non-cirotică se asociază cu hiperplazia nodulară focală, fiind un fenotip de boală hepatică avansată, adesea dificil de diferențiat de ciroză. Studii bazate pe examinare histologică au observat aceste modificări și în populația pediatrică, nu doar la adulți (28). Hipertensiunea portală asociată bolii hepatice din FC poate fi prezentă înaintea apariției cirozei sau fără ciroză, un studiu arătând că doar 20-27% dintre pacienții cu FC și hipertensiune portală aveau deja ciroză (14). Frecvența estimată a hipertensiunii portale este de 2-5% (31). Splenomegalia este o consecință a hipertensiunii portale, și poate determina trombocitopenie și sângerare (inclusiv hemoptizie). Ye și colaboratorii în studiul lor retrospectiv au identificat că 3.6% dintre pacienții cu FC au dezvoltat ciroză, cu un risc cumulativ la 10 ani pentru sângerare la nivelul varicelor esofagiene de 6.6% (35). Controlul hipertensiunii portale este importantă pentru îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți (36).

Clasificarea implicării hepato-biliare asociată FC

Pentru a crea un limbaj comun între specialiști, dar mai ales pentru a crește uniformitatea și acuratețea raportării manifestărilor hepato-biliare, Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție (ESPGHAN) împreună cu Societatea Nord-Americană pentru Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție (NASPGHAN) au elaborate un consens de clasificare si definire a manifestărilor hepatice (37). Clasificarea include elemente clinice, biologice, imagistice, histologice și elemente legate de rigiditatea hepatică, conform următorului tabel (37):

E. Creșterea enzimelor hepatice (peste 1,5 x LSN)	E0 – fără creșterea enzimelor hepatice (TGO, TGP sau GGT) E1 - Creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice E2 - Creșterea persistentă a enzimelor hepatice > 6 luni
I. Imagistica ficatului (ecografie/RMN)	I0 - Fără anomalii imagistice I1- Semnal crescut eterogen I2- Anomalii imagistice nodulare I3-Semnal crescut omogen
H. Histopatologia hepatică	H0 - Fără anomalii histopatologice H1 – a. Fibroza F1-F2 (Clasificarea METAVIR) b. Fibroza F3-F4 (Clasificarea METAVIR) H2 - Venopatie portală obliterativă H3 - Steatoza H4 - Histopatologia colestatică Hn - Nu există histologie disponibilă
S. Rigiditatea (Stiffnes) ficatului (Diverse modalități de elastografie)	S0 - Rigiditate hepatică normală S1 - Creșterea rigidității ficatului Sn - Rigiditatea ficatului nu a fost măsurată
P. Hipertensiune portală (Definită de oricare dintre următoarele: 1.Splenomegalie persistentă (examen fizic/ imagistică) 2. Hipersplenism persistent (trombocite <150 × 10^9/L);	P0 - Fără hipertensiune portală P1 - Hipertensiunea portală cirotică - Histologie compatibilă cu ciroză (F4) **ȘI/SAU** - Creștere severă a rigidității hepatice *Indicativ pentru Ciroză: ficat macronodular incluzând o margine neregulată, parenchim neomogen la imagistică*

3.Varice esofagiene/ gastrice sau gastropatie hipertensivă portal 4.Gradientul presiunii venoase hepatice >10 mm Hg)	P2 - Hipertensiune portală non-cirotică - Histologia nu este în concordanță cu fibroză sau ciroză *Indicativ pentru non-cirotic: gradient de presiune venoasă hepatică normal sau uşor crescut şi/sau nici un aspect macronodular al ficatului la imagistică*
B. Manifestări biliare	B0 - Fără implicare biliară B1 - Colelitiaza si hepatolitiaza B2 - Stricturi biliare (colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică sau colangiopancreatografia retrogradă endoscopică)
M. Malignitatea ficatului și a tractului biliar	M0 - Fără afecțiuni maligne M1 - Carcinom hepatocelular M2 - Colangiocarcinom

*Numerotarea din fiecare element nu reprezintă severitatea.

Recomandări de screening și monitorizare a bolii hepatice asociate FC

1. Examen clinic

Cel puțin o dată pe an se recomandă efectuarea examenului clinic detaliat al abdomenului, ca metodă de screening sau pentru monitorizarea bolii hepatice și identificarea precoce a progresiei ei către boală hepatică avansată (pentru identificarea hepatomegaliei, a rigidității hepatice, splenomegaliei, ascitei etc) (29).

2. Teste serologice

Ultimul consens al Fundației FC recomandă evaluarea funcției hepatice din momentul diagnosticului de FC cel puțin anual, în afara unei exacerbări sau a infecției pulmonare acute. Probele funcționale hepatice modificate, ce persistă peste 3-6 luni, necesită continuarea investigațiilor amănunțite (29). Pentru pacienții cu FC și boală hepatică avansată se recomandă monitorizarea evoluției bolii prin dozarea markerilor hepatici cel puțin la fiecare 6 luni (TGO, TGP, FA, bilirubină conjugată (directă), albumina serică, trombocite, international normalized ratio) (29).

Dacă pacienții pediatrici FC cu ciroză sau suspiciune de ciroză au indicația screeningului anual pentru hepatocarcinom prin dozarea alfa-fetoproteinei (29), pentru pacienții adulți FC cu ciroză sau suspiciune de ciroză hepatică se vor utiliza recomandările de screening ale ghidului Societății Americane sau Europene pentru studiul bolilor hepatice. Conform acestora, există un consens în ceea ce privește utilizarea ecografiei abdominale la fiecare 6 luni, pentru pacienții cu risc înalt pentru hepatocarcinom celular (inclusiv pacienții cu hepatită virală cronică cu virus B, cu ciroză hepatică de orice etiologie). În schimb, nu există un consens privind utilitatea dozării alfa-fetoproteinei serice, astfel că societatea Europeană a renunțat la recomandarea acesteia ca metodă de screening (38).

3. Ecografie abdominală

Consensul fundației FC recomandă evaluarea ecografică a ficatului și splinei cel puțin o dată la 2 ani, începând cu vârsta de 3 ani sau de la momentul diagnosticului de FC, și până la sfârșitul adolescenței, pentru screeningul afectării hepatice (29). Nu există

recomandări legate de periodicitatea reevaluarilor ecografice pentru pacienții adulți, însă screeningul frecvent va surprinde debutul bolii hepatice (29).

Pentru pacienții la care se identifică anomalii hepatice (examen obiectiv, modificări persistente ale testelor serice ale funcției hepatice sau imagistice) se recomandă evaluarea prin ultrasonografiei cu elastografie (a se folosi aceeşi tehnică la fiecare evaluare TE sau SWE), cel puțin anual. Deasemenea, se va urmări anual, împreună cu ultrasonografia abdominală, cel puțin un indice de fibroză hepatica (29).

Pacienții FC cu afectare hepatobiliară sau boală hepatică avansată se recomandă monitorizare prin ecografie abdominală la fiecare 6 luni (screening hepatocarcinom celular), iar evaluarea prin elastografie cel puțin anual, pentru evidențierea fibrozei și monitorizarea evoluția (29).

4. Colagiopancreatografia

Este recomandată în cazul unei suspiciuni de patologie biliară (hepatolitiază, coledocolitiază, stricturi biliare, și/sau obstrucții biliare), care evoluează cu tablou clinic de colangită acută – durere abdominală în hipocondrul drept, icter și/sau febră, frisoane, iar ecografia abdominală nu a adus informații utile care sa ne ghideze managementul (29).

5. Management multidisciplinar

Rolul farmacistului clinician - Tratamentul FC include multiple medicamente cu administrare zilnică, la care se pot adauga şi alte medicații (exacerbări FC sau alte complicații). Metabolizarea hepatică a medicamentelor, interacțiunile dintre medicamente sau cu suplimentele alimentare, consumul de alcool pot contribui la afectarea hepatică. Studiile au arătat eficiența implicării unui farmacist clinician în managementul terapeutic al pacienților cu FC (39).

Alte măsuri de prevenție recomandate includ evitarea suplimentelor alimentare (care includ plante), abstinența sau reducerea consumului de alcool, vaccinarea pentru hepatita A și B (29).

Se recomandă consultarea unui farmacist cu experiență în FC și boli hepatobiliare, la fiecare 6 luni, pentru a identifica și reduce riscul reacțiilor adverse, a complicațiilor, prin identificarea posibilelor interacțiunii dintre medicamente, erori de administrare și dozare (29).

Rolul nutriționistului - Alterarea compoziției, volumului și fluxului secreției biliare este responsabilă de tulburări ale absorbției elementelor nutritive (grăsimi și vitamine liposolubile). Tulburările de malabsorbție sunt frecvente la pacienții cu boală hepatică avansată, studiile demonstrând că acestea persistă în ciuda intervenției terapeutice adecvate (29, 40).

Implicarea activă a unui nutriționist cu experiență în FC și boala hepatică avansată este recomandată cel puțin de 2 ori pe an, pentru evaluare nutrițională și alcătuirea unui plan de reabilitare nutrițională extinsă (29).

6. Evaluarea rezistenței la insulină și screeningul diabetului zaharat asociat FC

Întrucât ficatul este implicat în metabolismul glucozei, există o incidență crescută a diabetului asociat FC (DZ asociat FC) la pacienții cu boală hepatică avansată asociată FC

față de pacienții cu FC fără afectare hepatică. Datorită acestei asocieri, diabet asociat FC și boală hepatică avansată asociată FC, în unele centre s-a subliniat necesitatea transplantului hepatic și pancreatic la pacienții cu FC care necesitau transplant hepatic (41). Studiul lui Colomba și colaboratorii a arătat o asociere pozitivă între nivelul crescut al ALT și rezistența la insulină, la pacienții ce au urmat screening pentru boala hepatică avansată asociată FC (42).

Pacienții FC cu boală hepatică avansată trebuie să efectueze screeningul rezistenței la insulină și a diabetului zaharat asociat FC (conform ghidului de DZ asociat FC în vigoare), odată cu diagnosticul bolii hepatice avansate, apoi annual (29).

7. Screeningul varicelor esofagiene

Consensul fundației FC nu a putut face recomandări clare privind screeningul varicelor esofagiene datorită studiilor insuficiente la pacienții cu FC. Astfel, se recomandă urmarea directivelor în vigoare, create pentru screeningul varicelor esofagiene din cadrul altor patologii digestive (29).

Conform recomandărilor consensului Baveno (Societatea Americană de Hepatologie) pentru pacienții adulți cu ciroză compensate, screeningul inițial prin endoscopie digestive superioară să fie temporizat, dacă numărul trombocitelor este $\geq$150.000 și rigiditatea hepatică măsurată prin TE $\leq$20 kPa (43).

Diagnosticul diferențial al bolii hepatice asociate FC

Dincolo de patogeneza FC, alte cauze pot fi răspunzătoare pentru anomaliile testelor funcționale sau imagistice hepatice, ce trebuie investigate activ (29,44):

- Deficit de Alfa1-antitripsina (asocierea mutației alelei SERPINA Z)
- Hepatopatii colestatice – colangită biliară primară
- Boli biliare – litiază coledociană, proces obstructiv
- Leziune hepatică indusă de medicație (antibiotice, modulatori CFTR)
- Hepatopatie etanolică
- Hepatită virală A, B, C, E
- Hepatită autoimună (Anticorpi anti-mușchi neted (ASMA), anticorpi anti-nucleari (ANA), anticorpi microzomi hepato-rinichi (anti-LKM-1), imunoglobuline totale)
- Boala Wilson (ceruloplasmină)
- Boala celiacă (anticorpi anti-transglutaminază, biopsii duodenale)
- Sindrom metabolic (factori de risc – diabet/intoleranță la glucoză, obezitate, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie, HDL colesterol scăzut).

Concluzii

Se vor efectua la momentul diagnosticului de FC pentru screeningul afectării hepatice asociate:

- Examen clinic,
- Analize de laborator: TGO, TGP, Bilirubină Totală, GGT, Fosfataza alcalină, Trombocite,
- Ecografie abdominală

În prezența evidențelor de afectare hepatobiliară, se continuă investigațiile cu:

- Evaluarea gradului de fibroză hepatică prin elastografie,
- Excluderea altor cauze ce pot determina afectare hepatica
- Investigarea unei posibile colelitiaze

În prezența afectării hepatobiliare asociate FC, dar fără ciroză sau hipertensiune portală, algoritmul de management include:

- Consultarea unui farmacist clinician - la fiecare 6 luni,
- Examen clinic, elastografie hepatică, calculare index de fibroză hepatică – anual,
- Ecografie abdominală (dacă nu face parte din evaluarea elastografiei) – la fiecare 2 ani
- Consult medic specialist gastroenterolog sau chirurgie – dacă prezintă suspiciune de colelitiază (cu sau fără anomalii hepatice) simptomatică sau obstructivă.

Pacienții cu boală hepatică avansată asociată FC vor fi evaluați:

Inițial

- Consult medic specialist gastroenterolog și/sau centru de transplant hepatic,
- Test oral de toleranță la glucoză,
- Consult medic specialist endocrinologie cu experiență la pacienții cu FC.

Apoi

- Examen clinic, consultarea unui farmacist clinician și a unui nutriționist cu experiență în tratarea pacienților cu FC, analize de laborator, ecografie abdominală (screening hepatocarcinom) - la fiecare 6 luni,
- Elastografie hepatică, ecografie abdominală, test oral de toleranță la glucoză, nivel alfafetoproteină serică – anual

Listă abrevieri

FC – Fibroza Chistică
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
TLR-4 – Receptorul Toll-like 4
TGO – Aspartataminotransferaza
TGP – Alaninaminotransferaza
GGT – Gama-Glutamiltransferaza
FA – Fosfataza Alcalină
LSN – Limita Superioară a Normalului
APRI – AST to Platelet Ratio Index
FIB-4 – Index for Liver Fibrosis
GPR - GGT-to-platelet ratio
TE - Transient Elastography
SWE - Shear-Wave Elastography
RMN – Rezonantă Magnetică
ERCP - Colangiopancreatografia Retrogradă Endoscopică
HRN - Hiperplazia Regenerativă Nodulară
BVPS - Boala Vasculară Porto-Sinusoidală
ESPGHAN - Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție

NASPGHAN - Societatea Nord-Americană pentru Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție
ASMA - Anticorpi Anti-Mușchi Neted
ANA - Anticorpi Anti-Nucleari
anti-LKM-1 - Anticorpi Microzomi Hepato-Rinichi

Bibliografie

1. Bhardwaj S, Canlas K, Kahi C, Temkit MH, Molleston J, Ober M, Howenstine M, Kwo PY. Hepatobiliary abnormalities and disease in cystic fibrosis: epidemiology and outcomes through adulthood. Journal of Clinical Gastroenterology. 2009 Oct 1;43(9):858-64.
2. Colombo C, Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. Hepatology. 2019 Apr 1;69(4):1379-81.
3. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. Hepatology. 1999 Nov;30(5):1151-8.
4. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, Giunta A. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. Hepatology. 2002 Dec 1;36(6):1374-82.
5. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H, French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. Hepatology. 2019 Apr 1;69(4):1648-56.
6. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 2016 Annual Data Report 2016.
7. Chatterjee K, Goyal A, Shah N, Kakkera K, Jagana R, Anderson P. Contemporary national trends of cystic fibrosis hospitalizations and co-morbidities in the United States. Advances in respiratory medicine. 2016 Dec;84(6):316-23.
8. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic fibrosis-related cirrhosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov 1;16:S50-61.
9. Liou TG. The clinical biology of cystic fibrosis transmembrane regulator protein: its role and function in extrapulmonary disease. Chest. 2019 Mar 1;155(3):605-16.
10. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. Gastroenterology. 1993 Dec 1;105(6):1857-64.
11. Konrad J, Eber E, Stadlbauer V. Changing paradigms in the treatment of gastrointestinal complications of cystic fibrosis in the era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. Paediatric Respiratory Reviews. 2022 Jun 1;42:9-16.
12. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2007 Nov 1;13(6):529-36.
13. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. Current opinion in gastroenterology. 2019 Mar 1;35(2):88-92.
14. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. Current opinion in gastroenterology. 2018 May 1;34(3):146-51.
15. Terlizzi V, Lucarelli M, Salvatore D, Angioni A, Bisogno A, Braggion C, Buzzetti R, Carnovale V, Casciaro R, Castaldo G, Cirilli N. Clinical expression of cystic fibrosis in a large cohort of Italian siblings. BMC Pulmonary Medicine. 2018 Dec;18:1-8.
16. Feranchak AP. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis. Current gastroenterology reports. 2004 May;6(3):231-9.
17. Colombo C, Lanfranchi C, Tosetti G, Corti F, Primignani M. Management of liver disease and portal hypertension in cystic fibrosis: a review. Expert Review of Respiratory Medicine. 2024 May 3;18(5):269-81.
18. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. Paediatric respiratory reviews. 2001 Dec 1;2(4):340-9..
19. Betapudi B, Aleem A, Kothadia JP. Cystic fibrosis and liver disease.

20. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2013 Mar 1;12(2):116-24.
21. Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Jan 1;16(1):139-45.
22. Bodewes FA, van der Doef HP, Houwen RH, Verkade HJ. Increase of serum γ-glutamyltransferase associated with development of cirrhotic cystic fibrosis liver disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015 Jul 1;61(1):113-8.
23. Siegel MJ, Freeman AJ, Ye W, Palermo JJ, Molleston JP, Paranjape SM, Stoll J, Leung DH, Masand P, Karmazyn B, Harned R. Heterogeneous liver on research ultrasound identifies children with cystic fibrosis at high risk of advanced liver disease: interim results of a prospective observational case-controlled study. The Journal of pediatrics. 2020 Apr 1;219:62-9.
24. Koh C, Sakiani S, Surana P, Zhao X, Eccleston J, Kleiner DE, Herion D, Liang TJ, Hoofnagle JH, Chernick M, Heller T. Adult□onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity. Hepatology. 2017 Aug;66(2):591-601.
25. Leung DH, Ye W, Molleston JP, Weymann A, Ling S, Paranjape SM, Romero R, Schwarzenberg SJ, Palermo J, Alonso EM, Murray KF. Baseline ultrasound and clinical correlates in children with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2015 Oct 1;167(4):862-8.
26. Lewindon PJ, Puertolas-Lopez MV, Ramm LE, Noble C, Pereira TN, Wixey JA, Hartel GF, Calvopina DA, Leung DH, Ramm GA. Accuracy of transient elastography data combined with APRI in detection and staging of liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Nov 1;17(12):2561-9.
27. Sellers ZM, Lee LW, Barth RA, Milla C. New algorithm for the integration of ultrasound into cystic fibrosis liver disease screening. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019 Oct 1;69(4):404-10.
28. Sabharwal S, Schwarzenberg SJ, Heyman MB. Cystic fibrosis: overview of gastrointestinal disease.
29. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, Sathe M, Bodewes F, Bowen M, Cipolli M, Debray D, Green N, Hughan KS, Hunt WR. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. Hepatology. 2024 May 1;79(5):1220-38.
30. Stine JG, Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. Liver International. 2015 Nov;35(11):2343-53.
31. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Journal of Cystic Fibrosis. 2011 Jun 1;10:S29-36.
32. Gillespie CD, O'Reilly MK, Allen GN, McDermott S, Chan VO, Ridge CA. Imaging the abdominal manifestations of cystic fibrosis. International Journal of Hepatology. 2017;2017(1):5128760.
33. Hillaire S, Cazals□Hatem D, Bruno O, de Miranda S, Grenet D, Poté N, Soubrane O, Erlinger S, Lacaille F, Mellot F, Vilgrain V. Liver transplantation in adult cystic fibrosis: clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. Liver Transplantation. 2017 Oct;23(10):1342-7.
34. Jin SJ, Choi WM. Porto-sinusoidal vascular disease: a concise updated summary of epidemiology, pathophysiology, imaging, clinical features, and treatments. Korean Journal of Radiology. 2023 Jan;24(1):31.
35. Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, Karnsakul W, Murray KF, Alonso EM, Magee JC, Schwarzenberg SJ, Weymann A, Molleston JP, CFLDnet research group. Variceal hemorrhage and adverse liver outcomes in patients with cystic fibrosis cirrhosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018 Jan 1;66(1):122-7.
36. Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. Liver transplantation. 2005 Dec;11(12):1522-6.
37. Bodewes FA, Freeman AJ, Weymann A, Debray D, Scheers I, Verkade HJ, Narkewicz MR. Towards a standardized classification of the hepatobiliary manifestations in cystic fibrosis

(CFHBI): a joint ESPGHAN/NASPGHAN position paper. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2024 Jan;78(1):153-65.
38. Singal AG, Sanduzzi-Zamparelli M, Nahon P, Ronot M, Hoshida Y, Rich N, Reig M, Vilgrain V, Marrero J, Llovet JM, Parikh ND. International Liver Cancer Association (ILCA) white paper on hepatocellular carcinoma risk stratification and surveillance. Journal of hepatology. 2023 Jul 1;79(1):226-39.
39. Burrus TE, Vogt H, Pettit RS. Impact of a pharmacy technician and pharmacist on time to inhaled tobramycin therapy in a pediatric cystic fibrosis clinic. Pediatric Pulmonology. 2021 Sep;56(9):2861-7.
40. Aldámiz-Echevarría L, Prieto JA, Andrade F, Elorz J, Sojo A, Lage S, Sanjurjo P, Vázquez C, Rodríguez-Soriano J. Persistence of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis despite nutritional therapy. Pediatric research. 2009 Nov;66(5):585-9.
41. Bandsma RH, Bozic MA, Fridell JA, Crull MH, Molleston J, Avitzur Y, Mozer-Glassberg Y, Gonzalez-Peralta RP, Hodik M, Fecteau A, de Angelis M. Simultaneous liver–pancreas transplantation for cystic fibrosis-related liver disease: a multicenter experience. Journal of Cystic Fibrosis. 2014 Jul 1;13(4):471-7.
42. Colomba J, Netedu SR, Lehoux-Dubois C, Coriati A, Boudreau V, Tremblay F, Cusi K, Rabasa-Lhoret R, Leey JA. Hepatic enzyme ALT as a marker of glucose abnormality in men with cystic fibrosis. PLoS One. 2019 Jul 18;14(7):e0219855.
43. Garcia□Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017 Jan;65(1):310-35.
44. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. Clinics in liver disease. 2019 May 1;23(2):263-77.

8. FIBROZA CHISTICĂ - IMPACTUL ASUPRA METABOLISMULUI

Ariadna Petronela Fildan, Doina Ecaterina Tofolean, Ionuț Valentin Stanciu, Viorica Zamfir, Ionela Preotesoiu

În acest capitol ne propunem conturarea principalelor implicații metabolice întâlnite în FC. Boala hepatică asociată Fibrozei Chistice (FC) joacă un rol important în dezvoltarea tulburărilor metabolice precum alterarea metabolismului glucozei, deficitul de vitamina K și D, osteopenia sau osteoporoza, malabsorbția (respectiv scăderea indicelui de masă corporală), rezistența la hormonul de creștere, hipogonadismul etc. (1)

1. Diabetul asociat FC (DAFC)

1.1 Epidemiologie

Diabetul este cea mai frecventă patologie extra-pulmonară asociată pacienților cu FC și prezintă caracteristici fiziopatologice diferite de cele ale diabetului zaharat (DZ) tip 1 și DZ tip 2.

Incidența DAFC crește odată cu vârsta și prezența factorilor de risc, afectând 20% dintre adolescenți și 30-50% dintre adulți (2,3). Datele din registrul German de FC (2020) au arătat că există o incidență crescută a anomaliilor toleranței la glucoză, în a doua decadă a vieții pacienților cu FC. La aproape jumătate dintre pacienții FC care au primit corticoterapie sau/și nutriție enterală/parenterală, și aproximativ 75% dintre pacienții transplantați s-au putut identifica niveluri alterate ale testului de toleranță la glucoză (TOTG) (4). TOTG poate fi anormal încă de la vârstă fragedă la pacienții cu FC (aproape 39% sugari și copii cu vârste cuprinse între 3 luni și 5 ani) (5); mai mult decât atât, chiar și la pacienții cu TOTG normal, nivelul de insulină la testul de stimulare este redus (6).

DAFC agravează morbiditatea și mortalitatea pacienților cu FC (7). În studiul lui Milla și colaboratorii (2000), rata de declin a funcției pulmonare s-a corelat cu toleranța la glucoză alterată, cea mai mare rată de declin fiind în grupul pacienților cu DAFC fără hiperglicemie a jeun (8).

1.2 Factori de risc

Mutațiile CFTR clasa I (sinteză alterată; ex – G542X), clasa II (alterarea procesării proteinelor; ex – F508del) și clasa III (anomalii de deschidere a canalului; ex – G551D) determină forme severe de FC și se asociază cu risc crescut de insuficiență pancreatică. Mutațiile de clasă I și II se asociază cu risc ridicat de diabet, iar clasa III predispune la un risc intermediar pentru DAFC (9, 10).

Sexul feminin și mutația F508del homozigot sunt factori asociați cu apariția diabetului la pacienții cu FC, în timp ce alterarea glicemiei a jeun s-a identificat mai frecvent cu sexul masculin (11). Alți factori de risc pentru DAFC sunt antecedentele familiale de DZ tip 2, corticoterapia sistemică, transplantul de organe solide, hrănirea enterală continuă nocturnă (12,13).

În studiul recent al lui Nquyen și colaboratorii (2021), scorul Z al înălțimii din primul deceniu de viață mai mic se asociază cu dezvoltarea DAFC; (14) însă sunt necesare studii suplimentare, pentru a stabili dacă scorul Z al înălțimii redus este o cauză sau efectul deficiențelor pancreasului endocrin. Studiul este în concordanță cu rezultatele lui Terliesner, care a arătat că scăderea scorului deviațiilor standard a înălțimii și greutății apare cu ani înainte de diagnosticul DAFC (15).

1.3 Fiziopatologie

În mod fiziologic, creșterea concentrației de glucoză în sângele arterial stimulează secreția de insulină la nivelul pancreasului. Secreția are loc în două faze – o primă fază cu durată de 10 minute, ce atinge un vârf, apoi a doua fază, în care insulina se eliberează constant, timp de 2-3 ore (16).

DAFC este un tip particular de diabet, al cărui mecanism fiziopatologic se bazează pe secreția de insulină disfuncțională și inadecvată, independentă de masa celulelor beta pancreatice, care este distrusă parțial. Tulburările secreției de insulină debutează precoce prin pierderea primei faze, ce evoluează progresiv până la reducerea semnificativă a răspunsului insulinei la TOTG (13). Monitorizarea continuă a glucozei (MCG) poate identifica precoce aceste modificări. În studiul lui Taylor-Cousar și colaboratorii, MCG a identificat mai devreme anomaliile metabolismului glucozei comparativ cu TOTG de 2 ore, niveluri crescute ale glicemiei post-prandiale peste 200 mg/dl măsurate prin MCG fiind identificate la aproape 50% dintre pacienții cu TOTG normal (17). Anomalia primei faze de secreție a insulinei se observă prin curbe anormale ale nivelului glicemiei post-prandiale, respectiv hiperglicemie post-prandială. Factorii ce pot modula curbele glicemiei post-prandiale sunt reprezentați de încărcătura de carbohidrați, rata de golire a stomacului, digestia și absorbția nutrienților, efectul incretinelor, dispoziția sau depoziția nutrienților (18).

Secrețiile vâscoase determină obstrucția ductelor pancreatice, la care se asociază inflamația sistemică și pancreatică, în consecință producându-se distrucția și disfuncția celulelor beta pancreatice, respectiv insuficiența pancreatică. Modificările inflamatorii evoluează spre fibroză pancreatică. Disfuncția celulelor beta este influențată și de prezența stresului oxidativ, mutațiile CFTR la nivelul celulelor beta și alfa pancreatice, prezența genelor predispozante ale DZ tip 2 (19).

Polipepditele insulinotropice dependente de glucoză (glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) și peptidele glucagon-like (glucagon-like peptide 1 (GLP-1)) sunt hormoni secretați în intestin, secreția fiind determinată de prezența bolului alimentar (în special carbohidrați). GLP-1 și GIP sunt cunoscuți și sub denumirea de "incretine", datorită efectului "incretin", care se traduce prin creșterea secreției de insulină, în urma administrării de glucoză pe cale orală comparativ cu administrarea pe cale intravenoasă (19). Prin acest efect are loc toleranța la glucoză - răspunsul fiziologic al organismului de a manageria încărcătura de carbohidrați (19).

Prevalența auto-anticorpilor asociați DZ tip 1 și a tipurilor HLA este asemănătoare cu cea a populației generale, deci nu este implicat un mecanism autoimun. Un studiu recent a identificat noi autoanticorpi (IgA) asociați DAFC (20).

În timpul exacerbărilor infecțioase are loc acutizarea inflamației cronice care asociază variații ale rezistenței la insulină. Patologia gastrointestinală asociată FC (malabsorbție, malnutriție, peristaltică intestinală încetinită, evacuare gastrică întârziată) cresc mult necesarul caloric pentru a susține nevoile energetice și greutatea corporală, participând la fiziopatologia DAFC (21). Insuficiența de insulină din DAFC produce o stare de hipercatabolism, manifestat prin descompunerea masivă a proteinelor și grăsimilor, accentuând scăderea ponderală și malnutriția (21,22).

Hiperglicemia prin produșii finali de glicație avansată, care se vor fixa la receptorul pentru produșii finali de glicație avansată (foarte bine exprimați la nivel pulmonar), determină alterarea funcției pulmonare la pacienții cu FC, așa cum a fost demonstrat și la pacienții cu DZ tip 1 și 2 (23,24).

1.4 Manifestări clinice

În general debutul bolii este insidios, asimptomatic. Simptomatologia DAFC poate include poliurie sau polidipsie inexplicabilă, întârziere de creștere sau incapacitate de menținere a greutății, alterarea funcției pulmonare, întârzierea evoluției către pubertate. Apariția cetoacidozei diabetice este un eveniment rar, care sugerează asocierea DZ tip 1 (25). Pacienții cu boală foarte severă, care sunt candidați la transplant pulmonar, asociază frecvent diabet. Deasemenea, pacienții cu boală hepatică asociată FC au o prevalență mai mare pentru diabet (11).

1.5 Diagnostic

Testul oral de toleranță la glucoză (TOTG)

Este investigația de elecție pentru screeningul și diagnosticul DAFC, studiile dovedindu-i sensibilitatea de detecție. Înainte de test pacientul nu mănâncă cel puțin 8 ore, iar regimul alimentar în ultimele de 3 zile anterior testării va include minim 150 g carbohidrați/zi sau 600 kcal. Tehnica TOTG constă în administrarea unei băuturi cu un conținut de 1.75g/kg glucoză (maxim 75g) diluată în apă, apoi pacientul stă liniștit timp de 2 ore. Se măsoară nivelul glicemiei la începutul testului și la 2 ore (26).

TOTG permite identificare modificărilor înainte de instalarea diabetului, rezultatele testului putând fi interpretate astfel (27):

a. Toleranță la glucoză normală – glicemia serică a jeun sub 100 mg/dl și glicemia serică la 2 ore sub 140 mg/dl;
b. Toleranță la glucoză nedeterminată – valori normale ale glicemiei serice a jeun și la 2 ore, dar cu valoarea glicemiei serice la 1 oră ≥ 200 mg/dl;
c. Glicemie serică a jeun alterată – glicemie serică a jeun cu valori între 100 -126 mg/dL, dar cu valoare normală a glicemiei serice la 2 ore;
d. Toleranță la glucoză alterată – glicemie serică a jeun cu valoare între 100-126 mg/dL, iar glicemia serică la 2 ore cu valoare între 140 -199 mg/dL;
e. DAFC cu glicemie a jeun normală – glicemie serică a jeun sub 126 mg/dL, iar valoarea glicemiei serice după 2 ore ≥ 200 mg/dL;
f. DAFC cu glicemie a jeun alterată – glicemie serică a jeun peste 126 mg/dL și glicemie serică după 2 ore ≥ 200 mg/dL.

Diagnosticul pozitiv al DAFC se poate susține pe baza TOTG cu glicemie serică la 2h ≥ 200 mg/dL, sau glicemie serică a jeun ≥126 mg/dL (dar o valoare sub 126mg/dl nu exclude diagnosticul), nivelul hemoglobinei glicozilate ≥ 6.5% (dar o valoare sub 6.5% nu exclude diagnosticul), sau tablou clinic specific asociat cu o glicemie serică aleatorie ≥ 200 mg/dl, în afara exacerbărilor. Odată diagnosticat DAFC se consideră debutul bolii, chiar dacă toleranța la glucoză se îmbunătățește (27).

Diagnosticul pozitiv al DAFC la pacientele FC gravide se stabilește în prezența următoarelor criterii, conform ghidului de consens, pe baza TOTG (27):

a. Glicemie a jeun ≥ 92 mg/dL;
b. Glicemie serică după 1 ora ≥ 180 mg/dL;
c. Glicemie serică după 2 ore ≥ 153 mg/dL.

Diagnosticul DAFC se poate stabili chiar și în timpul bolilor acute (glicemia serică a jeun ≥ 126 mg/dL sau glicemia serică la 2 ore după masă ≥ 200 mg/dl persistent peste 48 de ore) sau în timpul nutriției enterale (glicemie serică ≥ 200 mg/dl la mijlocul perioadei de hrănire sau la sfârșitul hrănirii enterale, în două zile diferite) (27).

Glicemia serică a jeun

Diagnosticul DAFC nu se poate baza doar pe nivelul crescut al glicemiei serice a jeun, întrucât valorile pot fi normale o lungă perioadă de timp, mascând evoluția DAFC (28). Persistența hiperglicemiei peste 48 de ore, în ciuda tratamentului adecvat, la debutul unei exacerbări, ridică suspiciunea DAFC. Nivelul glicemiei serice peste 200 mg/dL, în timpul sau la două ore după administrarea nutriției enterale, în două zile diferite, sugerează apariția DAFC (13).

Hemoglobina glicozilată (HbA1c)

HbA1c poate avea valori normale o lungă perioadă de timp, o posibilă explicație a sensibilității sale reduse fiind aceea că hiperglicemia postprandială tranzitorie nu are un impact major asupra statusului glicozilării eritrocitelor. Deasemenea HbA1c nu se corelează întotdeauna corespunzător cu nivelul mediu al glucozei serice (29). Studiile au arătat că dintre pacienții diagnosticați cu DAFC în urma TOTG, 70% dintre aceștia au avut o concentrație a HbA1c sub 6.5% (30). Studii viitoare vor identifica un prag al valorii HbA1c, care să ghideze testarea prin TOTG, reducând numărul de testări nenecesare.

Monitorizarea continuă a glucozei (MCG)

MCG a fost creată pentru monitorizarea eficienței terapiei cu pompa de insulină la pacienții cu DZ tip1. MCG la pacienții cu FC pune în evidență anomaliile homeostaziei glucozei, momentul și frecvența apariției hipoglicemiei. Deși metoda și-a dovedit utilitatea, încă nu există criterii stabilite pentru screeningul sau diagnosticul DAFC (31).

Studiile legate de MCG la pacienții cu FC au arătat că nivelul crescut al glucozei măsurate prin MCG se corelează cu statusul inflamator și alterarea funcției pulmonare, scăderea greutății corporale și evoluția nefavorabilă; deasemenea, identificarea unui nivel al glicemiei peste 200 mg/dL poate prezice evoluția spre DAFC (32,33).

Avantajele acestei metode este că poate fi folosit de pacient în ambulator, datele referitoare la patternul nivelurilor glicemiei sunt reale și nealterate, întrucât pacientul își

desfășoară activitatea zilnică normală în timpul monitorizării. Deasemenea, identifică modificări precoce, care pot fi omise de TOTG (34). Dezavantajul metodei este că MCG măsoară nivelul glicemiei din fluidul interstițial, care nu reflectă cu precizie nivelul glucozei serice. Un alt dezavantaj al metodei o reprezintă costurile mari, deaceea nu este utilizată de rutină (35).

1.6 Screeningul DAFC

Studiile au arătat că evoluția bolii este asimptomatică o lungă perioadă de timp, sugerând inițierea precoce a screeningului. Screeningul DAFC nu se poate baza doar pe nivelul HbA1c sau nivelul glicemiei a jeun, datortiă sensibilității reduse. TOTG este investigația de elecție pentru screeningul și diagnosticul DAFC, fiind o metodă validată de studii.

Ghidul de consens pentru managementul DAFC (27) a emis următoarele recomandări legate de screeningul DAFC prin TOTG:

- Începând cu vârsta de 10 ani (sau mai devreme, dacă se impune), la pacienții cu risc înalt pentru DAFC (terapie cu steroizi, sarcină, nutriție parenterală sau enterală etc.) – screening anual;
- Pacienții FC cu suficiență pancreatică - screening la fiecare 3-5 ani, în funcție de evoluție;
- Gravidele fără DAFC cunoscut, se poate efectua între săptămâna 12- 16 de sarcină sau săptămâna 24-28 de sarcină, prin aceeași metodă și măsurarea glicemiei la momentul 0, la 1 oră și la 2 ore;
- Femeile FC diagnosticate cu diabet în timpul sarcinii, pot fi testate prin TOTG, la 6-12 săptămâni de la sfârșitul sarcinii;
- Pacienții cu FC și exacerbare respiratorie, care primesc tratament parenteral cu antibiotice sau corticosterozi, se vor monitoriza prin dozarea glicemiei serice la 2 ore postprandial timp de 48 h;
- Înainte de inițierea nutriției enterale, se recomandă screeningul pentru DAFC, prin măsurarea nivelului glicemiei în mijlocul și imediat după finalizarea procesului de alimentare;
- Pacienții FC ce urmează să primească transplant de organ - TOTG în maxim 6 luni înainte de intervenție și se continuă monitorizarea glicemiei până la externare;
- Pentru pacienții cu istoric personal sau familial de boli autoimune, vârsta sub 10 ani, debut prin cetoacidoză diabetică, se recomandă screeningul DZ tip 1 prin dozarea autoanticorpilor, DZ tip 1 și DAFC putând coexista.

  Toate valorile crescute ale glicemiei măsurate prin glucometru sau prin dispozitiv de monitorizare continuă a glucozei, trebuie confirmate printr-un laborator aprobat (27).

1.7 Complicații

Lipsa diagnosticului precoce și a tratamentului DAFC determină creșterea riscului de morbiditate și mortalitate la pacienții cu FC. DAFC se asociază încă de la debutul bolii cu o accelerare a declinului statusului nutrițional, a funcției pulmonare, deasemenea, crește riscul infecțiilor cu Pseudomonas aeruginosa și Burkholderia cepacia (32,33). Hiperglicemia serică peste 144 mg/dL determină creșterea nivelului glucozei în mucusul respirator, care

crează astfel un mediu propice de dezvoltare pentru patogeni, iar în consecință va crește rata exacerbărilor respiratorii (36). Deficitul de insulină se asociază cu creșterea catabolismul proteic, care agravează alterarea funcției pulmonare, modificări observabile cu până la 5 ani înainte de diagnosticul DAFC (37,38). Statusul nutrițional și greutatea corporală prezic riscul mortalității. Riscul de deces este de 3 ori mai mare și s-a asociat cu valori ale HbA1c $\geq$ 6.5% (39).

A. Complicații microvasculare

Complicațiile microvasculare (retinopatia, nefropatia sau neuropatia diabetică) sunt mai frecvente comparativ cu cele macrovasculare la pacienții cu FC. Comparativ cu DZ tip 1 sau 2, totuși complicațiile microvasculare în DAFC sunt mai rare, mai severe, cu un debut tardiv (39). Neuropatia autonomă apare la aproape jumătate din pacienții cu DAFC, și afectează printre altele, nervul frenic, nervii mușchilor inspiratori. Incidența retinopatiei diabetice este între 5-27% dintre pacienții cu DAFC. Studiile au arătat că retinopatia diabetică a apărut după 12 ani de evoluție a DAFC (40,41,42). Modificările din cadrul retinopatiei diabetice pot varia de la defecte ușoare până la retinopatie proliferativă, hemoragie vitroasă, apariția cataractei (43). După 15-16 ani (în medie după 10 ani) de evoluție a DAFC, se poate institui afectarea renală prin nefropatie diabetică (43). Un studiu a evidențiat complicații microvasculare similare cu cele ale pacienților cu DZ tip I, cu o prevalență mai mică a retinopatiei și o prevalență mai mare a microalbuminuriei (44).

Se recomandă screeningul anual pentru complicațiile microvasculare, la 5 ani de la diagnostic sau de la momentul diagnosticului DAFC, dacă nu cunoaștem durata evoluției bolii (27).

B. Complicații macrovasculare

Rigiditatea arterială crescută, alături de ceilalți factori – hiperlipidemia, hipertensiune arterială, fumatul de țigarete, factorii genetici contribuie la apariția bolilor cardiovasculare la pacienții cu FC. Hiperglicemia persistentă poate determina cardiomiopatia diabetică (manifestată prin tulburări de contractilitate și creșterea rigidității miocardice = cardiomiopatie autonomă), care poate fi implicată în disfuncția ventriculului stâng (45,46). Riscul pentru boli cardiovasculare este redus la pacienții cu FC, (21) un studiu bazat pe coronarografie pretransplant pulmonar observând absența stenozelor sau a plăcilor aterosclerotice la nivelul vaselor coronare (47).

La momentul actual nu există indicații clare pentru screeningul complicațiilor macrovasculare, însă screeningul anual al profilului lipidic se recomandă pacienților cu DAFC și suficiență pancreatică, iar pentru pacienții FC și insuficiență pancreatică se recomandă screeningul o dată la 5 ani, asemenea populației generale cu risc scăzut (27).

C. Hipoglicemia

În general este cunoscută ca și complicație a tratamentului diabetului, însă pacienții cu FC pot să prezinte hipoglicemie spontan, în absența tratamentului sau a diabetului. La pacienții cu FC și insuficiență pancreatică exocrină, hipoglicemia determină un răspuns anormal, prin secreție redusă de glucagon. Malnutriția, consumul mare de energie, inflamația, insuficiența corticosuprarenalelor iatrogenă după terapia cu corticosteroizi,

contribuie la mecanismul fiziopatologic al hipoglicemiei. Studiile au arătat că apariția hipoglicemiei postprandiale este determinată de eliberarea întârziată și prelungită a insulinei și răspunsul slab la glucagon. Deasemenea, anomaliile metabolismului glucozei sunt legate de secreția de glucagon și hormonii incretini (GLP-1, GIP care stimulează secreția de insulină și inhibă secreția de glucagon) (48).

Tabloul clinic al hipoglicemiei include (49):

- Simptome neurogene: tremor, palpitații, anxietate, transpirații, foame, furnicături,
- Simptome neuroglicopenice: senzație de căldură, slăbiciune, dificultăți de gândire, oboseală, amețeală, confuzie, vedere încețoșată, convulsii, comă până la deces.

Pacienții cu FC sunt frecvent asimptomatici, în ciuda faptului că nivelul glicemiei poate fi sever redus (48). Din acest motiv, pacienții și familiile trebuie să primească informații adecvate legate de identificarea, prevenirea și tratamentul acesteia. Deasemenea, pacienții cu FC sunt sfătuiți să mănânce corespunzător după TOTG pentru a preveni hipoglicemia, fiind frecvent raportată după TOTG. Studiile au arătat că pacienții care au prezentat hipoglicemie după TOTG au avut un risc mai mic de progresie către DAFC (50, 51). Monitorizarea continuă a glicemiei sau TOTG a reușit să identifice mai precis hipoglicemia pe parcursul zilei, și a arătat că poate să apară a jeun sau post prandial (52).

1.8 Prognosticul DAFC

Efectele negative ale hiperglicemiei persistente apar cu mult înainte de obiectivarea diagnosticului DAFC. Alterarea catabolismului proteic, accentuarea declinului greutății corporale și a malnutriției determinate de secreția insuficientă de insulină, statusul pro-inflamator și crearea unui mediu propice de dezvoltare a bacteriilor, sunt mecanisme ce influențează negativ prognosticul pacienților cu DAFC. Deși s-a observat în timp o îmbunătățire a mortalității la pacienții cu DAFC comparativ cu pacienții FC fără diabet, riscul de deces nu a dispărut complet. Ameliorarea ratei de mortalitate s-a datorat screeningului prin TOTG și tratamentului (53).

2. Impactul FC asupra metabolismului acizilor grași

Studii complexe legate de metabolismul acizilor grași la pacienții cu FC au fost publicate de-a lungul anilor, însă mecanismele fiziopatologice sunt încă neclare.

Anomaliile acizilor grași polinesaturați (AGP) au fost observate preponderant la pacienții FC cu boală pancreatică severă, dar și o asociere cu alterarea funcției pulmonare (54,55). Deasemenea, anomaliile acizilor grași sunt mai accentuate la pacienții FC cu genotip sever și la cei cu boală hepatică asociată FC (55,56).

Acizii grași polinesaturați (AGP) și metaboliții lor sunt implicați în imunitate și inflamație. Nivelurile crescute de prostaglandine și leukotriene (57,58) s-au corelat în studii cu severitatea FC (59) și exacerbarea pulmonară acută (60). Lipoxinele sunt implicate în reducerea inflamației, iar la pacienții cu FC s-au decelat niveluri scăzute (61).

AGP sunt implicați în activitatea CFTR și a altor canale ionice, astfel că alterarea metobolismului acizilor grași (AG) pot influența proprietățile biofizice ale membranelor celulelor epiteliale și funcția proteinelor membranare (62,63).

AG au rol și în managementul nutrițional, întrucât pacienții cu FC au nevoie de o dietă hipercalorică și bogată în grăsimi, pentru a menține greutatea corporală și starea de

nutriție corespunzătoare (64). Datele privind rolul acizilor grași din alimentație este controversat, pentru că pe de-o parte este posibil să amplifice procesele inflamatorii (dieta bogată în omega-6 poate stimula procesele inflamatorii, prin metabolizarea acidului linoleic către acid arahidonic, și în consecință prostaglandinele și leucotrienele) (65), pe de altă parte un studiu a demonstrat îmbunătățirea creșterii în greutate la sugarii CF datorită suplimentării cu acid linoleic (66).

3. Impactul FC asupra sistemului osos

Între 20 – 35 % din adulții cu FC prezintă afectarea sistemului osos (67). Boala pulmonară și exacerbările respiratorii, prezența malnutriției și a malabsorbției sunt factori ce influențează boala osoasă asociată FC (BOFC). Densitatea minerală osoasă (DMO) scăzută și osteoporoza sunt modificările identificate în studii. Datele de incidență și prevalență variază în funcție de definiția adoptată.

3.1 Epidemiologie

Studii au observat prezența DMO scăzute la copii cu boală pulmonară ușoară și status nutrițional bun (68). La adulți, studii transversale efectuate în Marea Britanie au indentificat între 13-34% dintre adulți cu DMO scăzută (69,70). DMO scăzută predispune la fracturi de fragilitate, o rată de 14% fracturi vertebrale și 19.7% fracturi non-vertebrale fiind raportată de Paccou (67).

3.2 Fiziopatologie

Mecanismul fiziopatologic al BOFC este influențat de mai mulți factori printre care nivelul redus al vitaminei D și K, malabsorbția calciului, malnutriția, activitate fizică redusă, pubertate întârziată, hipogonadism, utilizarea corticosteroizilor (70,71). Disfuncția CFTR influențează numărul și dezvoltarea osteoblastelor, iar fenotipurile severe de boală, în special mutația DF508, se asociază cu BOFC (72,73).

În timpul exacerbărilor bolii pulmonare are loc amplificarea inflamației cronice, studiile arătând o resorbție osoasă crescută, prin creșterea numărului de osteoclaste în aceste momente (74). Sheikh (2014) a urmărit prevalența osteoporozei și osteopeniei la pacienți cu FC. În lotul analizat 35% din pacienți aveau osteopenie, iar scorul Z redus a fost prezis cel mai bine de volumul expirator maxim forțat în prima secundă (VEMS) scăzut, sexul masculin, greutatea mică și nivelurile reduse de vitamina D (75).

Malabsorbția vitaminelor liposolubile este redusă, implicit și absorbția vitaminei D, ce are un rol important în metabolismul calciului și a oaselor. O metaanaliză recentă (76) a arătat că 36% dintre copii și adolescenti, și 63% adulți, au avut nivelul vitaminei D între 20-30 ng/ml, în timp ce 27% dintre copii și adolescenți, și 35% dintre adulții cu FC, au avut un nivel al vitaminei D sub 20 ng/ml. Nivelurile reduse de calciu la pacienții cu FC sunt determinate de malabsorbție, creșterea permeabilității intestinale, excreție crescută de calciu urinar (77, 78). Pe lângă implicarea în coagulare, vitamina K are rol și în procesul de formare și resorbție osoasă. Niveluri serice scăzute ale vitaminei K fiind observate la pacienții cu FC (77,79).

Întârzierea în apariția pubertății (moment în care are loc achiziția unei cantități mare de masă osoasă), este un alt factor implicat în BOFC, care poate duce la achiziție suboptimală (80).

Diabetul asociat FC afectează metabolismul osos prin malnutriție și creșterea exacerbărilor respiratorii. Boala Celiacă, hiperparatiroidismul sau tulburările tiroidei au un rol secundar în reducerea densității osoase la pacienții cu FC, motiv pentru care în BOFC severă, nivelurile reduse de vitamina D nu se ameliorează la suplimentarea cu doze mari (81). Deasemenea, activitatea fizică redusă s-a asociat cu densitatea osoasă scăzută (82).

3.3 Diagnosticul paraclinic al BOFC

Absorbțiometria cu raze X cu energie dublă (DXA)

DXA evaluează coloana lombară (L1-L4) și șoldul (șold total și colul femural) în mod obișnuit, iar la copii și adulții tineri se scanează coloana lombară și întregul corp. Dacă nu se pot evalua imagistic coloana vertebrală sau șoldul, sau prezintă hiperparatiroidism primar, se poate include antebrațul. Osul radial este implicat frecvent în fracturi la copii și adulți tineri, și se pare că la pacienții cu FC anomaliile de nutriție și masă musculară, afectează suplimentar rezistența acestui os (83).

La pacienții cu FC cu vârsta sub 20 ani se recomandă monitorizarea prin DXA la nivelul coloanei lombare (L1-L4) și întregul corp fără cap. La adulți se măsoară DXA la nivelul coloanei lombare și femurul proximal (șold) (80). Tehnica folosește o doză redusă de radiații, costurile sunt reduse, iar doza de expunere la radiații este redusă, însă metoda nu permite evaluarea microarhitecturii osului.

DXA este o metodă imagistică bidimensională, care măsoară densitatea minerală osoasă (grame de mineral/cm^2) și o exprimă prin raportarea valorii cu cele ale unei populații sănătoase, cu aceeași vârstă și sex (scor Z exprimat în numărul de abateri standard sub sau peste media de referință) sau la o populație de referință, tineri-adulți de același sex (scorul T). La vârsta tânără-adultă are loc maximul de dezvoltare a masei osoase, apoi începe declinul, odată cu înaintarea în vârstă, accelerându-se odată cu debutul menopauzei la femei.

La pacienții fără fibroză chistică, valorile DMO și scorul T se interpretează astfel (84,85):

a. Valori normale – mai mult de 1 DS (deviație standard) din nivelul mediu pentru o populație de referință tânără-adultă (Scorul T ≥ -1,0);
b. Masă osoasă scăzută (osteopenie) - Între 1,0 și 2,5 DS sub nivelul mediu pentru o populație de referință tânără (Scorul T între -1,0 și -2,5);
c. Osteoporoză - 2,5 DS sau mai mult sub nivelul mediu pentru o populație de referință tânără (Scorul T ≤ -2,5);
d. Osteoporoză severă sau stabilită - 2,5 SD sau mai mult sub nivelul mediu pentru o populație de referință tânără-adultă cu fracturi (Scorul T ≤ -2,5 cu una sau mai multe fracturi).

Pentru femeile și bărbații cu vârsta sub 50 ani care sunt în premenopauză, ghidul European de FC recomandă utilizarea scorului Z. Diagnosticul de osteoporoză la copii, adolescenți și adulți tineri cu vârsta de 20 ani, se bazează pe evaluarea combinată a scorului Z a DMO și a istoricului de fracturi (80).

Pentru pacienții cu FC, ghidul European pentru BOFC (80), definește osteoporoza astfel:

- Pacienți cu vârsta sub 20 de ani, femei și bărbați aflați la pre-menopauză, sub 50 de ani: scor Z < - 2.0 și istoric semnificativ pentru fracturi;
- Femei și bărbați aflați la post-menopauză, peste 50 ani: scor T ≤ - 2.5 sau istoric semnificativ pentru fracturi indiferent de valoarea scorului T.

Istoricul semnificativ de fracturi poate fi reprezentat de fracturi ale oaselor lungi ale membrelor inferioare prin traumatism mic, fractură vertebrală prin compresie, sau 2 sau mai multe oase lungi ale membrelor fracturate (80).

Scorul oaselor trabeculare (SOT)

SOT este un instrument complementar și derivat din scanările DXA. Valorile reduse ale acestui scor pot prezice riscul de fracturi la pacienții aflați în post-menopauză, dar și la alte categorii de pacienți cu boli cronice. Sunt necesare studii suplimentare, întrucât instrumentul nu a fost validat pentru inițierea sau monitorizarea terapiei (86).

Evaluarea fracturilor vertebrale prin DXA

Este o metodă mai ieftină și mai puțin iradiantă comparativ cu radiografia obișnuită, de diagnosticare și prezicere a fracturilor vertebrale. Un alt parametru măsurabil cu ajutorul DXA este **analiza structurală a șoldului**. Aceste două instrumente nu au fost studiate la pacienții cu FC (86).

Tomografia computerizată cantitativă (TCC)

TCC este o tehnică imagistică ce poate evalua densitatea minerală osoasă exprimată în mg/cm^3 din coloana vertebrală și șold, iar TCC periferică evaluează densitatea din tibie și antebraț. TCC poate să evalueze microarhitectura osoasă (87). Tehnica a fost studiată la pacienții cu FC și a observat anomalii la nivelul microarhitecturii osului trabecular al tibiei (80).

Ecografia cantitativă

Este o metodă ieftină, cu disponibilitate mai mare și ușor de utilizat, iar un studiu efectuat la adulți cu FC a arătat ca ecografia cantitativă a falangelui poate diferenția pacienții cu fracturi de cei fără fracturi, comparativ cu ecografia cantitativă a calcaneului, radiusului sau DXA (88). Ecografia cantitativă nu a fost însă aprobată pentru diagnosticul sau monitorizarea terapiei în osteoporoză (86).

Vitamina D

Ghidurile europene recomandă ca nivel optim, menținerea vitaminei D la minim 20 ng/ml (80), în timp ce ghidurile din SUA opinează pentru un nivel de peste 30 ng/mL, deoarece aceștia au luat în considerare nivelul ca fiind limita de supresie a secreției parathormonului (71).

Vitamina K

Dozarea vitaminei K nu se efectuează de rutină, în lipsa unui test simplu și disponibil. Se poate măsura direct nivelul seric al vitaminei K, însă valorile sunt influențabile de alți factori. Deficitul de vitamina K ce afectează metabolismul osos poate fi mascat de ficat, care poate să mențină un nivel suficient, în ciuda nivelului scăzut al vitaminei K în sânge (89).

Investigații de laborator

Următoarele investigații biologice se recomandă pentru evaluarea osteoporozei (86):

A. Evaluarea tuturor pacienților

- Hemoleucogramă,
- Creatinină serică,
- Calciu, magneziu, fosfor,
- Markeri ai funcției hepatice (Aspartataminotransferaza (TGO), Alaninaminotransferaza (TGP), fosfataza alcalină)- pentru screeningul bolii hepatobiliare asociate FC,
- Hormonul paratiroidian (PTH) – creșterea nivelului poate sugera aport sau absorbție inadecvată de calciu, hiperparatiroidism primar,
- Calciul urinar/urina pe 24 ore – excluderea hipercalciuriei,
- TSH (și FreeT4, dacă TSH este modificat) – excluderea tireotoxicozei,
- Hormoni sexuali (hormon luteinizant, hormon de stimulare foliculară, estradiol, testosteron total) – evaluarea pubertății întârziate, hipogonadismul.

B. Evaluarea anumitor categorii de pacienți, în funcție de indicație

- Marker de turnover osos,
- Hormonul de creștere – la copiii cu creștere întârziată, excluderea acromegaliei la adulți,
- Prolactina,
- Anticorpi anti-transglutaminază (IgA și IgG),
- Electroforeza proteinelor serice sau urinare – excluderea mielomului multiplu,
- Evaluare hipercortizolism,
- Evaluare artrită reumatoidă,
- Testare HIV,
- Testare mastocitoză sistemică.

3.4 Screeningul BOFC

Screeningul BOFC se efectuează prin absorbția cu raze X cu energie dual ă (DXA), fiind investigație gold standard. Ghidurile recomandă începerea screeningului BOFC de la vârsta de 8 ani, în prezența factorilor de risc: fracturi produse de traumatisme mici (de exemplu – prin cădere de la aceeași înălțime), scoruri Z mai mici de – 2 DS (deviație standard) la nivelul coloanei și pierdere rapidă a masei osoase (peste 4% /an), pacienții în așteptarea unui transplant pulmonar, utilizarea dozelor mari de corticosteroizi (80).

Se recomandă repetarea DXA la 1-5 ani, în funcție de vârstă, valoarea scanării anterioare și factorii de risc. Deasemenea, se recomandă monitorizarea de rutină a percentilei înălțimii și greutății, indicele de masă corporală, cel puțin la 3 luni (80).

Concluzii

Infecțiile recurente, procesul inflamator cronic, malnutriția si malabsorbția, si toate celelalte efecte negative determinate de mutația genei CFTR, conturează tabloul metabolic la pacienții cu fibroză chistică. Abordarea multidisciplinară a acestor pacienți este esențială, implicarea mai multor specialiști (în diabet și boli de nutriție, endocrinolog, gastroenterolog etc.) amplifică calitatea managementului. Utilizarea modulatorilor CFTR a adus beneficii majore, dar efectele lor pe termen lung asupra sistemului metabolic merită studiate.

Listă abrevieri

FC – Fibroză Chistică
DZ- Diabet Zaharat
DAFC – Diabet Asociat FC
TOTG - Testul de Toleranță la Glucoză
MCG - Monitorizarea Continuă a Glucozei
GIP - Polipepditele Insulinotropice Dependente de Glucoză
GLP-1 - Glucagon-Like Peptide 1
HbA1c - Hemoglobina Glicozilată
BOFC - Boala Osoasă asociată FC
DMO - Densitatea Minerală Osoasă
VEMS - Volumul Expirator Maxim Forţat în Prima Secundă
DXA - Absorbțiometria cu Raze X cu Energie Dublă
SOT - Scorul Oaselor Trabeculare
TCC - Tomografia computerizată cantitativă
TGO – Aspartataminotransferaza
TGP – Alaninaminotransferaza
PTH - Hormonul paratiroidian

Bibliografie

1. Singh H, Coffey MJ, Ooi CY. Cystic fibrosis-related liver disease is associated with increased disease burden and endocrine comorbidities. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2020 Jun 1;70(6):796-800.
2. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (2022) Annual data report. Disponibil la: www.cff.org/medical-professionals/patient-registry.
3. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis–related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. Diabetes care. 2009 Sep 1;32(9):1626-31.
4. Prinz N, Wosniok J, Staab D, Ballmann M, Dopfer C, Regenfuß N, Rosenecker J, Schramm D, Holl R, Nährlich L. Glucose Tolerance in Patients with Cystic Fibrosis–Results from the German Cystic Fibrosis Registry. Klinische Pädiatrie. 2020 Jul;232(04):210-6.
5. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, Engelhardt JF, Ode KL. Abnormal glucose tolerance in infants and young children with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016 Oct 15;194(8):974-80.

6. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelmann W, Thomas W, Moran A. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. Pediatric diabetes. 2010 Nov;11(7):487-92.
7. Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. Diabetes care. 2010 Feb 1;33(2):311-6.
8. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Sep 1;162(3):891-5.
9. Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis–related diabetes: results from a British cohort of children and adults. Diabetes care. 2008 Sep 1;31(9):1789-94.
10. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, Tullis E, Durie P. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. Gut. 2003 Aug 1;52(8):1159-64.
11. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. The Journal of pediatrics. 2005 May 1;146(5):681-7.
12. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, Thomas W, Moran A. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015 Jan 15;191(2):194-200.
13. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Oct 1;18:S3-9.
14. Nguyen CQ, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2021 Jan 4;31(1):277-85.
15. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2017 Aug 1;30(8):815-21.
16. Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes?. Diabetes. 2002 Feb 1;51(suppl_1):S117-21.
17. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, Clair CS, Pickard KM, Jones MC, Brayshaw SJ, Chacon CS, Barboa CM, Sontag MK, Accurso FJ. Glucose> 200 mg/dL during continuous glucose monitoring identifies adult patients at risk for development of cystic fibrosis related diabetes. Journal of Diabetes Research. 2016;2016(1):1527932.
18. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: the role of GIP and GLP-1. Metabolism. 2019 Jul 1;96:46-55.
19. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Molecular and cellular endocrinology. 2009 Jan 15;297(1-2):127-36.
20. Yadav R, Li QZ, Huang H, Bridges Jr SL, Kahlenberg JM, Stecenko AA, Rada B. Cystic fibrosis autoantibody signatures associate with Staphylococcus aureus lung infection or cystic fibrosis-related diabetes. Frontiers in Immunology. 2023 Sep 11;14:1151422.
21. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, Slovis B, CFRD Consensus Conference Committee. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis–related diabetes: a technical review. Diabetes care. 2010 Dec;33(12):2677.
22. Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, Tullis E, Pencharz PB. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. The American journal of clinical nutrition. 2005 Feb 1;81(2):421-6.;
23. Hunt WR, Helfman BR, McCarty NA, Hansen JM. Advanced glycation end products are elevated in cystic fibrosis-related diabetes and correlate with worse lung function. Journal of Cystic Fibrosis. 2016 Sep 1;15(5):681-8.
24. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, Incalzi RA, Ghirlanda G. The diabetic lung-a new target organ?. The review of diabetic studies: RDS. 2012;9(1):23.

25. Lurquin F, Buysschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2023 Nov 2:102899.
26. Kasim N, Khare S, Sandouk Z, Chan C. Impaired glucose tolerance and indeterminate glycemia in cystic fibrosis. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2021 Dec 1;26:100275.
27. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, Ismail HM, Kelly A, Moran AM, Rabasa-Lhoret R, Saxby NA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatric diabetes. 2022 Dec;23(8):1212.
28. Khare, S.; Desimone, M.; Kasim, N.; Chan, L.C. Cystic fibrosis-related diabetes: Prevalence, screening, and diagnosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2022**, *27*, 100290
29. Sovtic, A. Diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes: Too early or too late? J. Bras. Pneumol. 2022, 48, e20220069.
30. Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, Nguyen CQ, Denis MH, Desjardins K, Reynaud Q, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Glycated hemoglobin as a first-line screening test for cystic fibrosis–related diabetes and impaired glucose tolerance in children with cystic fibrosis: a validation study. Canadian Journal of Diabetes. 2021 Dec 1;45(8):768-74.
31. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, Ruazol M, Marchetti P, Larkin M, Zheng H, Sawicki GS, Uluer A, Neuringer I, Yonker LM. Continuous glucose monitoring and HbA1c in cystic fibrosis: clinical correlations and implications for CFRD diagnosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022 Apr 1;107(4):e1444-54.
32. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, Kessler R, Kessler L. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis. 2014 Jul 1;13(4):478-84.
33. Scully, J.K.; Marchetti, P.; Sawicki, S.G.; Uluer, A.; Cernadas, M.; Cagnina, E.R.; Kennedy, C.J.; Putman, M.S. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **2022**, *21*, 258–263.
34. Zorron, M.; Marson, F.A.L.; Morcillo, A.M.; Gonçalves, A.C.; El Beck, M.S.; Ribeiro, J.D.; Ribeiro, A.F. Can continuous glucose monitoring predict cystic fibrosis-related diabetes and worse clinical outcome? *J. Bras. Pneumol.* **2022**, *48*, e20210307.
35. Sebastian-Valles F, Arranz Martín JA, Girón RM, Knott-Torcal C, Sampedro-Nuñez MA, Martin-Adan JC, Jiménez-Díaz J, Marazuela M. Continuous glucose monitoring as an additional tool in early cystic fibrosis-related diabetes monitoring and in evaluation of short-term sitagliptin response. Biomedicines. 2023 Jun 19;11(6):1754.
36. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, Philips BJ, Geddes DM, Hodson ME, Baker EH. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2007 Apr 1;6(2):101-9.
37. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. European journal of pediatrics. 1992 Sep;151:684-7.
38. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. Respiration. 2008 Oct 25;76(2):181-6.
39. Mohite P, Reed A, R. Simon A, editors. Cystic Fibrosis - Facts, Management and Advances (Internet). IntechOpen; 2021. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87623
40. Yung B, Landers A, Mathalone B, Gyi KM, Hodson ME. Diabetic retinopathy in adult patients with cystic fibrosis-related diabetes. Respir Med 1998;92(6):871–872;
41. Allen HF, Gay EC, Klingensmith GJ, Hamman RF. Identification and treatment of cystic fibrosis-related diabetes. A survey of current medical practice in the U.S. Diabetes Care 1998;21(6): 943–948;
42. Scott AI, Clarke BE, Healy H, D Emden M, Bell SC. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes mellitus: a case report. JOP 2000;1(4):208–210
43. Brennan AL, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis–related diabetes. InSeminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2015 Apr (Vol. 36, No. 02, pp. 236-250). Thieme Medical Publishers.

44. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). Journal of Cystic Fibrosis. 2008 Nov 1;7(6):515-9.
45. Shah PH, Lee JH, Salvi DJ, Rabbani R, Gavini DR, Hamid P. Cardiovascular system involvement in cystic fibrosis. Cureus. 2021 Jul;13(7).
46. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008. The Journal of heart and lung transplantation. 2008 Sep 1;27(9):957-69.
47. Skolnik K, Levy RD, Wilcox PG, Quon BS. Coronary artery disease in cystic fibrosis: an emerging concern?. Journal of Cystic Fibrosis. 2016 Nov 1;15(6):e70-1.
48. Armaghanian N, Markovic TP, Brand-Miller JC, Bye PT, Moriarty CP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis: an analysis of a single centre adult cystic fibrosis clinic. Journal of Cystic Fibrosis. 2018 Jul 1;17(4):542-7.
49. Moheet A, Chan CL, Granados A, Ode KL, Moran A, Battezzati A. Hypoglycemia in cystic fibrosis: prevalence, impact and treatment. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Oct 1;18:S19-24.
50. Radike K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis–related diabetes. Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):e43.
51. Mannik LA, Chang KA, Annoh PQK, et al. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adults with cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros. 2018; 17(4): 536-541.
52. Haliloglu B, Gokdemir Y, Atay Z, Abali S, Guran T, Karakoc F, Ersu R, Karadag B, Turan S, Bereket A. Hypoglycemia is common in children with cystic fibrosis and seen predominantly in females. Pediatric diabetes. 2017 Nov;18(7):607-13.
53. Sandouk Z, Khan F, Khare S, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) prognosis. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2021 Dec 1;26:100278
54. Shrestha N, McCarron A, Rout-Pitt N, Donnelley M, Parsons DW, Hryciw DH. Essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis disease progression: Role of genotype and sex. Nutrients. 2022 Nov 4;14(21):4666.
55. Strandvik B. Nutrition in cystic fibrosis—some notes on the fat recommendations. Nutrients. 2022 Feb 18;14(4):853.
56. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Vande Velde S, Robberecht E. Serum zinc concentrations in cystic fibrosis patients aged above 4 years: a cross-sectional evaluation. Biological Trace Element Research. 2007 Oct;119:19-26.
57. Lucidi, V.; Ciabattoni, G.; Bella, S.; Barnes, P.J.; Montuschi, P. Exhaled 8-isoprostane and prostaglandin E(2) in patients with stable and unstable cystic fibrosis. Free Radic. Biol. Med. 2008, 45, 913–919
58. Njoroge, S.W.; Seegmiller, A.C.; Katrangi, W.; Laposata, M. Increased Delta5- and Delta6-desaturase, cyclooxygenase-2, and lipoxygenase-5 expression and activity are associated with fatty acid and eicosanoid changes in cystic fibrosis. Biochim. Biophys. Acta 2011, 1811, 431–440
59. Jabr S, Gartner S, Milne GL, Roca-Ferrer J, Casas J, Moreno A, Gelpí E, Picado C. Quantification of major urinary metabolites of PGE2 and PGD2 in cystic fibrosis: Correlation with disease severity. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2013 Aug 1;89(2-3):121-6.
60. Reid DW, Misso N, Aggarwal S, Thompson PJ, Walters EH. Oxidative stress and lipid-derived inflammatory mediators during acute exacerbations of cystic fibrosis. Respirology. 2007 Jan;12(1):63-9.
61. Karp, C.L.; Flick, L.M.; Yang, R.; Uddin, J.; Petasis, N.A. Cystic fibrosis and lipoxins. Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids 2005, 73, 263–270.
62. Linsdell, P. Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel currents by arachidonic acid. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2000, 78, 490–499

63. Li Y, Wang W, Parker W, Clancy JP. Adenosine regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator through prostenoids in airway epithelia. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2006 May;34(5):600-8.
64. Borowitz, D.; Baker, R.D.; Stallings, V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2002, 35, 246–259.
65. Katrangi, W.; Lawrenz, J.; Seegmiller, A.C.; Laposata, M. Interactions of linoleic and alpha-linolenic acids in the development of Fatty Acid alterations in cystic fibrosis. Lipids 2013, 48, 333–342.
66. Van Egmond AW, Kosorok MR, Koscik R, Laxova A, Farrell PM. Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. The American journal of clinical nutrition. 1996 May 1;63(5):746-52.
67. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. Calcified tissue international. 2010 Jan;86:1-7.
68. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, Cazenave A, Lawson-Body E, Chedevergne F, Lenoir G. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007 May 1;175(9):951-7.
69. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, Compston JE, Hodson ME. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. Osteoporosis International. 2001 May;12:366-72.
70. Kealaher E, Speight L, Stone M, Lau D, Ketchell RI, Duckers J. Bone mineral density and fractures at the All Wales Adult CF Centre (AWACFC). Journal of Cystic Fibrosis. 2015 Jun 1;14:S110.
71. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005 Mar 1;90(3):1888-96.
72. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. European Respiratory Journal. 2005 Jan 1;25(1):54-61.
73. Velard F, Delion M, Le Henaff C, Guillaume C, Gangloff S, Jacquot J, Tabary O, Touqui L, Barthes F, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis and bone disease: defective osteoblast maturation with the F508del mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014 Mar 15;189(6):746-8.
74. Shead EF, Haworth CS, Gunn E, Bilton D, Scott MA, Compston JE. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006 Aug 1;174(3):306-11.
75. Sheikh S, Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. Journal of bone and mineral metabolism. 2015 Mar;33:180-5.
76. Farahbakhsh N, Fatahi S, Shirvani A, Motaharifard MS, Mohkam M, Tabatabaii SA, Khanbabaee G, Yaghoobpoor S, Davoodi SZ, Hosseini AH. Vitamin D deficiency in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Health, Population and Nutrition. 2024 Jan 17;43(1):11.
77. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. Paediatric respiratory reviews. 2009 Sep 1;10(3):134-42.
78. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, Medrano-San Ildefonso M, González-Fernández MI, Román-Pascual A, Alcañiz-Rodríguez P, Nieto-Gonzalez JC. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. Pediatric Rheumatology. 2020 Dec;18:1-4.
79. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgouli H, Douros K, Priftis KN, Gourgiotis D, Matsinos YG, Doudounakis S. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. European Journal of Pediatrics. 2006 Aug;165:540-5.

80. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2011 Jun 1;10:S16-23.
81. Ullal J, Kutney K, Williams KM, Weber DR. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2022 Mar 1;27:100291.
82. García ST, Sánchez MA, Cejudo P, Gallego EQ, Dapena J, Jiménez RG, Luis PC, de Terreros IG. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. Chest. 2011 Aug 1;140(2):475-81.
83. Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: pathophysiology, assessment and prognostic implications. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Oct 1;18:S48-55.
84. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international. 2014 Oct;25:2359-81.
85. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. http://www. shef. ac. uk/FRAX. 2008.
86. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. Journal of Clinical Densitometry. 2015 Jul 1;18(3):274-86.
87. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT. Clinical use of quantitative computed tomography (QCT) of the hip in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions—part I. Journal of clinical densitometry. 2015 Jul 1;18(3):338-58.
88. Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, De Terlizzi F, Gatti D, Adami S. Quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis: correlation with bone mineral density and risk of vertebral fractures. Calcified Tissue International. 2007 Jan;80:44-9.
89. Hatziparasides G, Loukou I, Moustaki M, Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: A gordian knot that deserves our attention. Respiratory medicine. 2019 Aug 1;155:36-42.

9. FIBROZA CHISTICĂ - IMPACTUL ASUPRA APARATULUI REPRODUCATOR

Ionuț Valentin Stanciu, Ariadna Petronela Fildan, Doina Ecaterina Tofolean, Viorica Zamfir, Ionela Preotesoiu

Subiectele legate de viața sexuală sau reproducere nu sunt abordate frecvent de specialiștii în fibroză chistică (FC), iar pacienții pot să fie reticenți. Cei mai tineri caută informații pe internet, dar nu toate surse pot fi credibile sau complete. Sarcina poate fi obținută inclusiv prin tehnici de reproducere asistată, astfel pacienții pot să își împlinească dorința de a fi părinți. Dar viața cu un nou născut a pacienților cu FC poate fi dificilă, fiind necesară o adaptare a programului (administrarea terapiei prin nebulizare, reabilitare respiratorie, vizite la medic etc.).

FC și impactul asupra aparatului reproducător feminin

1. Etiopatogenia FC

Hormonii sexuali feminini (estrogen și progesteron) și receptorii lor se localizează la nivel pulmonar, iar estrogenul și-a demonstrat acțiunea deshidratantă asupra mucusului, in vitro. Acțiunea negativă a hormonilor feminini asupra funcției pulmonare a fost observată și în alte boli cronice, precum astmul bronșic sau bronhopneumopatia cronică obstructivă, femeile având o evoluție mai proastă comparativ cu bărbații (1,2).

Johannesson a arătat prin studiul său că funcția pulmonară a femeilor cu FC poate varia în funcție de fazele ciclului menstrual, observându-se un volum expirator forțat în prima secundă (VEMS) mai mic în timpul fazei ovulatorii (când secreția de estrogen atinge un vârf maximal); însă cohortele analizate au inclus femei în tratament cu contraceptive hormonale și fără contraceptive (3). Deasemenea, o rată mai mare a excerbărilor respiratorii în timpul ovulației au fost observate în studiul lui Chotirmall (4). Holtrop și colaboratorii au analizat efectul tratamentului cu contraceptive orale combinate (cu scăderea estrogenului endogen), concluzionând că VEMS-ul și simptomele respiratorii au fost moderat îmbunătățite (5).

Factorii locali, care influențează fertilitatea femeilor cu FC, includ producerea de mucus vâscos și deshidratat, ce blochează cervixul (locul pe unde pătrund spermatozoizii), precum și reducerea secreției bicarbonatului la nivelul endometrului, ce afectează calitatea spermei. Un studiu recent pe un lot mic de paciente, la care s-a evaluat calitatea mucusului cervical la mijlocul ciclului menstrual, nu a găsit diferențe între femeile în tratament cu elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor și femeile fără FC. Autorii subliniază implicația mai multor factori în gradul fertilității pacientelor cu FC, întrucât una dintre pacientele din grupul fără terapie modulatoare CFTR avea istoric de sarcini multiple (6).

Rezerva ovariană redusă a fost propusă ca și factor de risc, însă datele sunt controversate, studiul lui Cohen-Cymberknoh din 2023 fiind în contrast cu această ipoteză (7).

În supresia hipotalamică, principalul mecanism de apariție a menstrelor neregulate, sunt implicați mai mulți factori: inflamația cronică și exacerbările respiratorii, malnutriția, diabetul asociat FC, hipoxemia cronică, stresul. Anomaliile CFTR de la nivelul

hipotalamusului pot determina inhibarea secreției gonadotropinei, scăzând secreția hormonului luteinizant și foliculostimulant, instituindu-se o stare hipogonadală (8).

Amenoreea poate avea multiple efecte negative, precum încetinire a metabolismului (reducerea consumului energetic), tulburări ale metabolismului osos (densitate minerală osoasă redusă, risc de fracturi la nivelul oaselor lungi, vertebrelor), uscăciune vaginală, dispareunie, tulburări de dispoziție și anxietate (9).

2. Ciclul menstrual

Vârsta de apariție a primei menstruații nu diferă cu mult față de populația generală (vârsta medie fiind 13,1 ± 1,3 ani). O metaanaliză recentă a confirmat datele, vârsta medie raportată fiind 13,8 ani (vârsta medie a populației studiate fiind 12,5 ani) (10).

Neregularități ale menstruației, sub forma oligomenoreei sau a amenoreei, pot fi prezente la pacientele cu FC. Datele existente nu mai sunt însă de actualitate, iar statusul stării de sănătate s-a îmbunătățit considerabil în ultimii ani.

Oligomenoreea reprezintă scăderea perioadelor menstruale sub 9 /an sau creșterea duratei ciclului menstrual peste 35 de zile. Amenoreea primară este definită de absența menarhăi la vârsta de 16 ani sau la 3 ani de la apariția caracteristicilor sexuale secundare, spre deosebire de amenoreea secundară, care reprezintă absența menstruației mai mult de 3 luni după apariția primei menstruații (11).

Mai multe studii au raportat întârzierea apariției caracteristicilor sexuale, menarhă la vârsta înaintată, doar în unele dintre acestea observându-se o asociere între aceste tulburări și statusul nutrițional sau severitatea bolii pulmonare (12). În unele studii vârsta la care a debutat menarha (aproximativ 15 ani) s-a apropiat foarte mult de criteriile de diagnostic pentru amenoree primară (12). Hodgson și colaboratorii au efectuat un studiu bazat pe chestionare, cu privire la menarhă și începerea vieții sexuale, pe un grup de adolescente cu FC. Rezultatele au arătat, că femeile la care apare menarha la vârsta de 13 ani au un risc de 2,6 ori mai mare de a întreține primul contact sexual înainte de vârsta de 16 ani. În același studiu, adolescenții au exprimat anxietate și nesiguranță legate de aceste două teme, datorită informațiilor insuficiente și a comunicării deficitare cu părinții. Tinerii cu FC și părintii lor ar trebui sprijiniți cu informații corespunzătoare, în încercarea de a înlătura temerile ambelor tabere (13).

3. Fertilitatea și Sarcina la femeile cu FC

Absența unei sarcini viabile după 6 luni (la femeile cu vârsta peste 35 ani) sau 12 luni (la femeile sub 35 de ani) de act sexual neprotejat, regulat, caracterizează infertilitatea. Ne vom referi la subfertilitate, atunci când cuplul nu a obținut o sarcină (avortul, nașterea de făt mort - se consideră sarcini) după 2 ani de act sexual neprotejat, regulat (cel puțin 1 dată sau de două ori în timpul ovulației). Subfertilitatea poate fi primară (femeia nu a fost niciodată gravidă, bărbatul nu a obținut vreodată o sarcină cu o femeie) sau secundară (femeia a fost gravidă înainte, dar acum nu mai poate rămâne gravidă, sau bărbatul a obținut o sarcină cu o femeie) (15).

Un studiu recent, multinațional (Israel, Franța, Spania, Italia, Marea Britanie), din 11 centre care tratează FC, a arătat că rată subfertilității la femeile cu FC a fost de 35%, comparativ cu 5-15% la populația generală; vârstă înaintată și insuficientă pancreatică au fost asociate cu subfertilitatea (16).

Algoritmul de evaluare a oligoamenoreei sau amenoreei include istoricul medical detaliat (cu date despre istoricul exercițiilor fizice, greutatea corporală, ciclul menstrual, istoricul bolilor cronice, istoricul de fracturi, instrumentarea uterină, galactoree, acneea, hirsutismul, simptomatologia sugestivă pentru hipotiroidism sau hipoestrogenism), examenul fizic (inclusiv examen ginecologic extern), investigațiile biologice (nivelul seric al gonadotropinei corionice beta-umane, estradiolului, hormonului luteinizant, hormonul foliculostimulant, testosteronului, hormonului de stimulare tiroidiană și FreeT4 (tiroxină liberă), prolactină, 25-OH vitamina D), evaluarea imagistică (ecografia pelvină, absorbtiometria dual cu raze X) (17).

4. Planificarea sarcinii

Îmbunătățirea calității vieții și creșterea speranței de viață au permis pacienților cu FC să poată visa la întemeierea unei familii, respectiv la a avea copii. În trecut, exista o temere legată efectul negativ al sarcini asupra funcției pulmonare și a progresiei FC, motiv pentru care femeile cu funcție pulmonară afectată (VEMS sub 50% din valoarea prezisă) erau sfătuite să evite sarcina sau să ducă sarcina la termen. (18) Un studiu efectuat în 2018 a estimat că aproape 40% dintre femeile cu FC încearcă să aibă un copil, dar doar 2-4% ajung să fie însărcinate în fiecare an (19). În anul 2019, s-a introdus în practică medicală terapia cu elecaftor-tezacaftor-ivacaftor, care a crescut numărul de sarcini anuale, de la 618 sarcini în 2020 la 675 sarcini în 2021 (20).

Sfatul genetic este foarte important pentru planificarea unei sarcini, astfel ca părinții să înțeleagă toate aspectele legate de aducerea pe lume a unui nou-născut cu FC. Este important să se cunoască genotipul FC și statusul celuilalt partener. Întrucât au fost descrise mai multe defecte ale genei, și pentru că există discrepanță între genotip și fenotip, se recomandă precauție când se estimează severitatea clinică. Diagnosticul genetic prenatal ne poate spune dacă fătul are FC și se efectuează în primul trimestru, pe baza unei probe din vilozitățile coriale. Însă procedura implică și unele riscuri pentru pacientă și făt, iar multe paciente refuză vehement să întrerupă sarcina chiar dacă știu că fătul are FC (17). Suportul psihologic specializat este foarte important, întrucât sarcina implică foarte multe scenarii evolutive posibile, iar deciziile pacienților pot fi în acord sau nu cu sfaturile medicale primite.

Este de preferat ca femeile FC să își optimizeze statusul stării de sănătate (infecții, funcție pulmonară, IMC) înainte de a rămâne însărcinată. O mare parte din temeri sunt legate de medicamentele utilizate în timpul sarcini și riscul lor teratogen, însă studiile lipsesc datorită regulamentelor de etică în cercetare.

Ghidul pentru managementul sarcinii la femeile cu FC recomandă revizuirea listei de medicamente și suplimente alimentare înainte de concepție. În situații nesigure, se vor prezenta pacientei riscurile și beneficiile medicației pentru a lua cea mai bună decizie (21). IMC redus și malnutriția sunt factori implicați în apariția amenoreei secundare și se asociază cu șanse reduse pentru sarcină. Pe de altă parte, femeile supraponderale au fertilitate redusă și pot să dezvolte hipertensiune arterială sau diabet pe perioada sarcinii.

Ghidul recomandă de asemenea consultarea frecventă a unui dietetician specializat în FC pentru perioada preconcepțională și pe tot parcursul sarcinii (menținerea unui apor caloric și nutrițional adecvat nevoilor, dietă adecvată în cazul asocierii diabetului), cât și a kinetoterapeutului specializat în FC, pentru întărirea musculaturii respiratorii, pelvisului și

membrelor inferioare (21). Se recomandă atenție asupra consumului de alcool, cafeină și consumul de alimente neconforme (care pot crește riscul de infecții alimentare) întrucât pot duce la decesul sau anomalii ale fătului.

5. Sarcina la pacientele cu FC

Esan și colaboratorii au condus un studiu longitudinal în 2021, în Marea Britanie și Wales, care a evaluat datele referitoare la sarcinile raportate la femeile cu FC în perioada 2003 -2017, perioada în care au fost introdus modulatoarele CFTR. Sarcinile pacientelor FC au fost de 3.3 ori mai puține față de populația generală. Sarcinile au evoluat în 70% din cazuri cu naștere de făt viu, adică o rată de 3.5 ori mai mică față de populația generală. După aprobarea terapiei cu ivacaftor pentru pacientele FC cu indicație, s-a observat o creștere a ratei sarcinilor (22).

Evoluția sarcinii la pacientele cu FC depinde de mai mulți factori, literatura de specialitate menționând indicele de masă corporală, asocierea diabetului sau a bolii hepatice, osteoporoza, funcția pulmonară. Datele legate de impactul sarcinii asupra funcției pulmonare sunt controversate, în unele studii observându-se scăderea VEMS-ului după sarcină la femeile cu forme severe de FC. Declin mai mare a VEMS s-a putut observa și la pacientele cu diabet asociat FC, însă nu toate studiile au confirmat această terorie (23).

Reynaud și colaboratorii au analizat în 2020 un grup de gravide cu FC și au observat că VEMS-ul mai scăzut înainte de sarcina nu a dus la un declin mai mare a funcției pulmonare sau a statusului nutritional, în schimb a dus la o rată mai mare de nașteri prin cezariană la pacientele cu VEMS $\leq$ 50% din prezis. Deasemenea, feții născuți din mame cu VEMS $\leq$ 50% din prezis au avut o greutate la naștere mai mică (4). Cohen-Cymberknoh și colaboratorii au confirmat rezultatele lui Reynaud. Studiul lor a observat că pacientele cu forme moderat-severe de FC (cu VEMS inițial $\leq$ 60% din prezis și/sau IMC $\leq$ 21 kg/m2) au avut mai multe nașteri premature și complicații neonatale, s-au complicat cu diabet gestational, dar funcția pulmonară sau statusul nutrițional nu au scăzut mai mult comparativ cu formele ușoare de FC. Prezența insuficienței pancreatice a determinat o frecvență mai mare a nou-născuților mici pentru vârstă gestațională față de grupul cu suficientă pancreatică (25).

În concluzie, sarcina la pacientele cu forme moderat-severe de FC poate fi tolerată fără să determine efecte negative importante, dar sunt șanse mari de naștere prematură și prin operație cezariană.

Temerile legate de expunerea fătului la substanțe potențial teratogene pot determina pacientele să întrerupă tratamentul FC, crescând riscul exacerbarilor respiratorii și declinul funcției pulmonare. Kroon și colaboratorii au publicat un review de literatură extins legat de riscurile medicamentelor (antihistaminice, inhibitori de pompă de protoni, antibiotice, antimicotice, antivirale, bronhodilatatoare etc.) utilizate în timpul sarcinii și alăptării la pacientele cu FC, care poate fi consultat (26).

Modificările fiziologice din timpul sarcinii afectează cutia toracică și pelvisul, astfel are loc creșterea laxității ligamentelor, modificarea posturii și a mersului, accentuarea curburii toracice și lombare, creșterea debitului cardiac, apariția vasodilatatiei sistemice și creșterea travaliului cardiac, hiperventilatia prin stimularea centrului respirator de către progesteron, reducerea volumului residual și a capacității reziduale funcționale (27). Kinetoterapia respiratorie continuă și pe perioada sarcinii, incluzând tehnici de clearence a căilor respiratorii (ciclul activ al tehnicilor de respirație, drenaj autogen, terapie cu presiune

expiratorie pozitivă, terapie cu presiune expiratorie pozitivă oscilantă, ventilație percusivă intrapulmonară), tehnici de respirație și exerciții fizice. Se recomandă adaptarea acestora, în așa fel încât pacienta să nu se transpire prea mult și să se deshidrateze, să nu îi agraveze greața. Pentru clearence-ul secretiilor se preferă poziția șezând, întrucât drenajul în pronație poate să agraveze refluxul gastroesofagian (adesea asimptomatic), iar în trimestrul 2 și 3 de sarcină se recomandă evitarea poziției orizontale în supinație (fătul poate pune presiune pe vână cava inferioară) (16, 27). Dacă pacienta dezvoltă hipoxie la efort (Saturația oxigenului în sângele arterial periferic (SpO2) sub 90% în aerul atmosferic), se recomandă suplimentare cu oxigen (menținere SpO2 peste 92%), verificare a desaturărilor pe perioada nopții prin pulsoximetrie nocturnă și corectare a hipercapniei prin ventilație non-invazivă (27).

Recomandări privind screeningul diabetului gestațional au fost prezentate în capitolul "Fibroză chistică – impactul asupra metabolismului". Gravidele care prezintă boală hepatică asociată FC înainte de concepție sau insuficiență pancreatică severă au un risc mai mare pentru dezvoltarea diabetului gestațional (28). Anomaliile fetale, hipoglicemia neonatală, hiperbilirubinemia neonatală, nașterea prematură și nașterea prin cezariană, preeclampsia sunt câteva dintre posibilele complicații legate de diabetul gestațional (29). Se recomandă monitorizarea și controlul glicemiilor înainte și în timpul sarcinii.

IMC înainte de sarcină și în timpul sarcinii trebuie să fie corespunzător, întrucât o greutate corporală redusă preconcepțional a fost asociată cu greutatea mică la naștere a fătului. Studiile au estimat că pentru o femeie sănătoasă, organismul va consuma aproximativ 80.000 kcal pentru a duce sarcina la termen. Consumul energetic este mult mai mare pentru femeia cu FC, mai ales în prezența insuficienței pancreatice și a malabsorbției. Se recomandă un IMC de cel puțin 22 kg/m^2 înainte de a rămâne însărcinată, și se urmărește un câștig în greutate de cel puțin 11 kg pe perioada sarcinii (28, 30). Suplimentarea cu vitamine este esențială pentru o dezvoltare normală a fătului, motiv pentru care studiile recomandă suplimentarea cu vitamine (vitamina A, fier, acid folic), sub strictă monitorizare a nivelurilor acestora (risc de avort, malformații congenitale la niveluri crescute de vitamina A).

Cazurile de sarcină la femei cu FC raportate în literatură s-au finalizat prin naștere pe cale vaginală, dar dacă există riscuri (legate de mama (de exemplu, funcție pulmonară redusă) sau făt), nașterea prin cezariană este de preferat (16, 31). Partea a două a travaliului se asociază cu mai multe riscuri (pentru gravidă și făt) și trebuie luată în considerare reducerea ei. Conservarea energiei gravidei este un deziderat, mai ales la pacientele cu boală pulmonară cronică supurativă. În unele cazuri, bronhodilatatoarele, metodele de clearence ale secrețiilor și oxigenoterapia sunt necesare la momentul travaliului (27). Pentru ameliorarea durerii și reducerea travaliului cardio-pulmonar, analgezia peridurală în doză mică poate fi utilă, iar dacă se optează pentru cezariană, este de preferat să se evite anestezia generală (care implică intubare și ventilație mecanică) și să se utilizeze anestezia spinală (16, 31). Cele mai frecvente complicații la prima sarcină (și care predispun la naștere prematură) sunt pre-eclampsia, restricția de creștere intrauterină și colestază gestațională. Este de preferat evitarea prelungirii manevrei Valsalva, mai ales la pacientele cu funcție pulmonară mult redusă; în unele cazuri selectate, utilizarea forcepsului sau a ventuzei poate fi aplicată (21).

Planificarea multidisciplinară (anestezist, obstetrician, pneumolog, kinetoterapeut etc.), îmbunătățirea IMC, suplimentarea cu vitamine, controlul diabetului cresc șansele unei evoluții favorabile.

6. Tehnici artificiale de obținere a sarcinii la femeia cu FC

Dacă pacienta cu FC nu reușește să obțină o sarcină pe cale naturală, se poate apela la tehnici de reproducere asistată. *Fertilizarea în vitro* (FIV) este una dintre tehnici prin care se obține un embrion în afară corpului uman (ovulul se fertilizează cu spermatozoid), și apoi acesta este implantat în uterul pacientei. Se pot recolta mai multe ovule după ce a fost stimulată producția, rezultând mai mulți embrioni, care se pot stoca într-o banca și se pot implanta mai târziu. Avantajul acestei metode este că se pot obține informații suplimentare prin testare genetică înainte de implantare, iar dezavantajul este că pot fi necesare multiple cicluri până se obține sarcina. O altă metodă de reproducere asistată este *inseminarea intrauterină a spermei* (IIU), cu ajutorul unui cateter, fără alte intervenții suplimentare. Ratele de obținere a sarcinii cu FIV sunt mai mari comparativ cu IIU. O altă cale de a obține o sarcina este prin intermediul unei *mame surogat* (28).

7. Fertilitatea și sarcina la femeile FC post-transplant pulmonar

Transplantul pulmonar îmbunătățește considerabil starea de sănătate, inclusiv fertilitatea, la pacientele cu FC, însă sarcinile prezintă riscuri mai mari față de sarcina la femeia cu FC care nu a primit transplant pulmonar (32). Din cauza imunosupresiei și a riscului teratogen la nou-născut, studiile și datele din literatură au emis recomandarea de a temporiza sarcina cel puțin 2 ani după transplant (33). Pacientele care au deja istoric de rejet acut sever sau recurent al organului transplantat, sau sindrom de bronșiolită obliterativă progresivă sunt îndemnate frecvent să nu rămână însărcinate, datorită riscurilor foarte mari de recurentă a complicațiilor. În Registrul Național de Sarcini la Transplantați, 7% dintre sarcinile obținute după transplant au dus la rejet de organ în 2 ani de la finalizarea sarcinii, probabil din cauza reducerii dozei imunosupresoarelor pentru a proteja fătul sau rar prin reacții mediate imun (34). Istoricul de transplant pulmonar la femeia cu FC determină sarcină cu risc înalt pentru evenimente nefavorabile, cazurile descrise în literatură evoluând cu naștere prematură și deces neonatal, anomalii fetale, risc de transmitere a infecției cu citomegalvirus de la mamă.

Există o temere justificată, atât pentru medici cât și pentru gravide, legată de riscul teratogen al medicației imunosupresoare necesară după transplantul pulmonar. Nu există studii de cercetare pe această temă, informațiile provenind din cazurile raportate în Registrul Național al Sarcinilor la Transplantați, care ne arată că sarcina post-transplant poate fi posibilă, însă cu riscurile menționate mai sus (34).

Imunosupresoarele noi (sirolimus și everolimus) sunt absolut contraindicate în timpul sarcinii; datele despre ciclosporină și tacrolimus sunt neclare, dar există o experiență mai mare legată de utilizarea ciclosporinei, care pare că nu a determinat sau are un risc mai mic de malformații la făt. Au fost cazuri de mame cu FC și transplant pulmonar, sub tratament cu anumite imunosupresoare (tacrolimus, ciclosporină, azatioprină, prednisone), care au alăptat la sân nou-născuții (26); dar în general nu este indicat. O atenție deosebită trebuie acordată acestui aspect, intrucât există riscul de nefrotoxicitate și mielosupresie deoarece imunosupresoarele se excretă în laptele matern (35). Nu se recomandă alăptarea la pacientele care iau micofenolat, sirolimus sau everolimus (26).

Reabilitarea respiratorie continuă să facă parte din managementul gravidei și după transplantul pulmonar, întrucât plămânii transplantați sau căile aeriene superioare se pot

suprainfecta. Niveluri serice de vitamina A și D pot să revină la normal după transplant pulmonar, motiv pentru care se recomandă monitorizare și ajustarea suplimentării cu vitamine. Diabetul, hipertensiunea, afectarea renală sunt alte comorbidități ce pot să apară și trebuie avute în vedere. Refluxul gastroesofagian crește șansele ca plămânii transplantați să fie respinși, astfel că este imperios a se obține controlul adecvat prin terapie (9).

Contracepția poate începe după naștere, contraceptivele hormonale (cu condiția controlului hipertensiunii) fiind în general sigure, întrucât dispozitivile intrauterine pot fi influențate de imunosupresoare și cresc riscul infecțiilor locale. Contraceptivele hormonale sunt contraindicate la pacientele care trec prin rejet de transplant (36).

8. Contraceptivele la pacientele cu FC

Pacientele cu FC au mereu o schemă de tratament complexă, astfel că există mereu riscul interacțiunii dintre medicamente, de exemplu lumacaftor și pilulele contraceptive. În ciuda riscurilor legate de apariția unei sarcini, doar o parte dintre pacientele cu FC aflate la vârstă reproductivă folosesc o metodă de contracepție (37). Riscul de sarcini neplanificate poate crește în viitor, odată cu introducerea modulatorilor CFTR (38). Un studiu pilot multicentric recent, efectuat în Statele Unite ale Americii, bazat pe chestionare legate de metodele de contracepție la femeile cu FC, arată că cele mai comune metode de contracepție au fost utilizarea contraceptivelor hormonale (progestin) și a prezervativelor. Contraceptivele hormonale combinate au fost folosite mai frecvent de femeile FC cu funcție pulmonară alterată sau boală cronică renală. Metodele non-hormonale de contraceptive au fost folosite mai des de pacientele FC cu complicații asociate (istoric de hemoptizie, boală hepatică asociată, tulburări psihologice/psihiatrice, transplant pulmonar). Contraceptivele doar cu progestin au fost folosite mai des de pacientele cu diabet asociat FC. Aproape 1/3 dintre pacientele din studiu au avut cel puțin o sarcină în viața lor, iar jumătate dintre acestea au fost sarcini neplanificate. Sarcinile raportate s-au finalizat în mare parte prin naștere de feți vii (78.6%), moarte fetală intrauterină (14.3%) sau avort (4.8%), numărul mare de sarcini cu evoluție favorabilă, fiind probabil datorat statusului general de sănătate bun (VEMS ≥ 70%, IMC între 18.5 – 24.9kg/m²) (39).

9. Întreruperea sarcinii la pacientele cu FC

Cordul pulmonar, hipertensiunea pulmonară, hipoxia necorectabilă sunt contraindicații absolute pentru sarcină (21). Există paciente cu funcție pulmonară alterată (VEMS sub 40% din prezis) care au reușit să ducă sarcina la termen, deși pot exista riscuri pentru mamă și făt. Avorturi și nașteri premature au fost observate la femei cu IMC sub 18 kg/m². Diabetul gestațional poate predispune la nașteri premature și risc de naștere prin cezariană. Infecția cu *Burkholderia cepacia* la gravidele FC a dus la naștere prematură și decesul gravidei, iar într-un caz fătul a prezentat anomalii, fiind întreruptă sarcina (40). Metodele de întrerupere a sarcinii nu diferă de cele utilizate în populația generală, însă se recomandă evitarea pe cât de mult posibil a anesteziei generale, mobilizarea precoce, administrarea antibioterapiei profilactice (21).

10. Femeile cu FC după naștere

Perioada post-partum poate fi în special mai dificilă pentru pacientele cu FC, suportul familiei fiind foarte important pentru noua mamă și nou-născut. Membrii familiei pot prelua activitățile mamei în așa fel încât ea să își poată continuă tratamentul specific FC și să se odihnească. În primele 3 luni după naștere sunt șanse de apariție a depresiei post-natale, dar nu există studii publicate raportate la pacientele cu FC. Deși se recomandă hrănirea la sân a nou-născutului pe cât de mult posibil, puține femei cu FC reușesc acest lucru, fiind un proces obositor și consumator de resurse energetice (mamele fără FC care alăptează au nevoie de un adaos de 500 kilocalorii/zi) (41). Laptele de la femei cu FC are în general o compoziție normală, însă au fost raportate și cazuri în care s-au decelat niveluri reduse de acizi grași esențiali și colesterol (21).

Majoritatea medicamentelor utilizate în FC se excretă prin laptele matern și trebuie evaluate riscurile și beneficiile fiecărui medicament în parte (26). Nu s-au observat evenimente adverse legate de majoritatea antibioticelor sau a modulatorilor CFTR, dar în studiile experimentale pe modele animale au fost cazuri de cataractă neonatală. Screeningul oftalmologic și hepatic ar trebui să între în rutină la nou-născuții expuși la medicamente (42).

După naștere, pacienta poate relua metodele contraceptive hormonale, iar dacă pacienta alăptează, se pot folosi contraceptive cu progesteron de la 6 săptămâni post-partum sau dispozitive intrauterine. Pacientele cu FC și factori de risc pentru tromboză venoasă (boală hepatică asociată FC, trombofilie dobândită, diabet asociat FC, spitalizări pe perioade mari, boală sinusală etc) ar trebui să utilizeze o metodă contraceptivă care nu include terapie hormonală combinată (9).

FC - impactul asupra aparatului reproducător masculin

1. Fertilitatea

Infertilitatea este o problemă comună la bărbații cu FC (aproape 98% dintre pacienții cu FC), (43) cea mai frecventă cauză implicată fiind absența bilaterală congenitală a canalului deferent (ABCCD) (44). Pe lângă absența canalului deferent bilateral au fost raportate și alte anomalii precum absența veziculelor seminale și a epididimului (44). Un număr considerabil de bărbați au o spermatogeneză normală, însă chiar și așa, sperma ejaculată poate prezenta anumite caracteristici anormale: oligospermie (volum ejaculat < 1.5 ml), lichid seminal cu pH-ul redus (<7.00), defecte meiotice, nivel redus al fructozei și citratului în probele cu oligospermie (care indică hipoplazia sau aplazia veziculelor seminale), spermatozoizi cu cromatina ne-condensată („imatură") în probele non-azoospermice (45).

Puținele cazuri de bărbați cu FC și fertili prezintă mutații ușoare ale CFTR (46). Yu și colaboratorii (2012) au evidențiat că absența congenitală a canalului deferent izolat are mutații genetice comune cu FC - F508del, 5T și R117H (47). Attardo și colaboratorii au observat în studiul lor că aproape 71% din pacienții cu absență congenitală a canalului deferent prezentau simultan cel puțin 2 semne și/sau simptome sugestive pentru FC, deși majoritatea aveau testul sudorii negativ și 48.6% prezentau o singură mutație a genei CFTR (cea mai frecventă fiind F508). În concluzia studiului, ei propun ca pacienții cu absență congenitală a canalului deferent să fie considerați purtători FC, chiar dacă testarea pentru unele mutații ale CFTR este negativă (dacă FC nu s-a exclus prin analizarea întregii gene CFTR) (48).

Hipogonadismul este implicat în infertilitate, prevalența fiind aproape 45% (49). Sindromul inflamator cronic, infecțiile repetate, corticoterapia predispun la apariția hipogonadismului la bărbații cu FC (50).

2. Tabloul clinic al hipogonadismului

Dezvoltarea sexuală incompletă sau întârziată, pilozitatea corporală (în special axilară și pubiană) redusă, testiculele de dimensiuni mici (sub 6 ml) sunt semne specifice ale hipogonadismului. Semne și simptome sugestive includ libido scăzut, disfuncție erectilă, ginecomastie, incapacitatea de a obține o sarcină cu o femeie, număr redus de spermatozoizi, pierderea înălțimii, fracturi prin traumatisme ușoare, densitate osoasă redusă. Alte simptome care se asociază cu hipogonadism, dar care nu sunt specifice includ energie, motivație și încredere în sine reduse, stări depresive sau melancolice, concentrație și memorie slabă, reducere a masei musculare și creștere a masei adipoase (51).

3. Investigații

Hipogonadismul este diagnosticat pe baza nivelurilor reduse de testosteron seric, total sau liber (free), recoltat matinal, la un pacient care nu urmează tratamente care ar putea reduce nivelul testosteronului și în afară bolilor acute. Nivelul de referință pentru testosteron poate varia în funcție de laborator (astfel că valorile obținute trebuie interpretat cu atenție) și alți factori care pot influența testarea trebuie luați în considerare (HIV, anticonvulsivante etc) (51). Pentru pacienții cu FC nu există recomandări clare legate de dozarea testosteronului, însă se indică în context clinic. Investigațiile imagistice (ecografia, computer tomografia, rezonanță magnetică nucleară) confirmă absența unui canal deferent.

4. Metode de reproducere asistată la bărbații cu FC

Bărbații cu FC pot beneficia de diverse tipuri de extracție a spermei ce va fi folosită pentru FIV sau injectarea intracitoplasmatică a unui ovul. Alegerea tehnicii de recoltare a spermei depinde de mai mulți factori (disponibilitate, costuri, indicații clinice, preferința pacientului). *Aspirația percutanată a spermei epididimale* are o rată de eșec de 25%, însă procedura este ușor de efectuat, iar recuperarea este rapidă, efectuându-se cu anestezie locală. *Aspirația testiculară* a spermatozoizilor se poate efectua dacă tehnică anterioară a eșuat, însă proba recoltată este insuficientă pentru crioconservare, iar motilitatea spermatozoizilor este mai redusă față de tehnică anterioară. *Extracția testiculară a spermei* este o metodă cu cea mai bună rată de succes și oferă o probă adecvată pentru crioconservare, însă necesită intervenție chirurgicală cu anestezie generală și microscop. *Aspirația microepididimală* a spermatozoizilor are aceleași avantaje și dezavantaje că și tehnică anterioară (49).

5. Impactul psihologic și social asupra bărbaților cu FC

Studiile au arătat că pacienții au cunoștințe despre problemele de fertilitate, însă nu cunosc la fel de bine informațiile legate de opțiunile de tratament (52). Majoritatea pacienților au aflat la o vârstă mai înaintată despre infertilitatea asociată FC, însă și-ar fi dorit să primească informațiile mai devreme (53). La fel ca și femeile cu FC, bărbații sunt îngrijorați de riscul transmiterii FC viitorilor copii și modul în care boala lor le va afecta

familia (echilibrul dintre îndatoririle de părinte și cele de pacient cu boală cronică și comorbidități) (54). În general, specialiștii în FC anunță părinții despre infertilitatea băieților cu FC imediat după diagnostic (53). Studii bazate pe interviu au arătat că mulți pacienți cu FC își doresc să devină părinți sau au nelămuriri legate de sănătatea sexuală, și adesea se așteaptă că medical lor curant să le ofere aceste informații. Lyon și colaboratorii au elaborat un ghid menit să ofere informații legate de viață sexuală și reproducere, cele mai importante fiind: infertilitatea masculină este prezentă în aproape toate cazurile (din cauza absenței canalului deferent), bărbații cu FC nu au impotență, producția de spermă este frecvent normală, bărbații cu FC pot obține o sarcină prin tehnici de reproducere asistată și pot apela înainte de concepție la consiliere genetică (55).

Concluzie

Sănătatea aparatului reproducător poate fi îmbunătățită prin managementul corect al fibrozei chistice, iar sarcina este posibilă la ambele sexe, astfel ca vor fi șanse crescute ca fiecare centru să trateze gravide cu FC. Pacienții cu FC vor întâmpina în viitor probleme financiare, întrucât testarea genetică sau tehnicile de reproducere asistată sunt costisitoare, iar viața cu un nou-născut poate interfera cu rutina zilnică. Implicarea echipei multidisciplinare este importantă și necesară pentru întărirea relației pacient-medic.

Listă abrevieri

FC – Fibroză Chistică
VEMS - Volum Expirator Forțat în Prima Secundă
IMC – Indice de Masă Corporală
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
SpO2 – Saturația de Oxigen
FIV - Fertilizare în Vitro
IIU - Inseminarea Intrauterină a Spermei
ABCCD - Absența Bilaterală Congenitală a Canalului Deferent

Bibliografie

1. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM, Yates JC, Anderson JA, Willits LR, Wise RA. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the TORCH experience. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011 Feb 1;183(3):317-22.
2. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. Current allergy and asthma reports. 2017 Mar;17:1-9.
3. Johannesson M, Lúdvíksdóttir D, Janson C. Lung function changes in relation to menstrual cycle in females with cystic fibrosis. Respir Med 2000;94:1043–1046.
4. Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, Cosgrove S, Dimitrov BD, O'Neill SJ, Harvey BJ, Greene CM, McElvaney NG. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. New England journal of medicine. 2012 May 24;366(21):1978-86.
5. Holtrop M, Heltshe S, Shabanova V, Keller A, Schumacher L, Fernandez L, Jain R. A prospective study of the effects of sex hormones on lung function and inflammation in women with cystic fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2021 Jul;18(7):1158-66.

6. KOELPER N, MCALLISTER A, BARNHART KT, SCHREIBER CA, HADJILIADIS D. Cervical mucus quality in females with and without cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2023 Sep 1;22(5):804-5.
7. Cohen-Cymberknoh M, Garber KM, Reiter J, Shteinberg M, Stolovas A, Barghouti I, Adler Lazarovits C, Esh Broder E, Hershko Klement A. Ovarian reserve in women with cystic fibrosis: is this a cause of sub-fertility?. Journal of Ovarian Research. 2023 Jul 27;16(1):148.
8. Santoro N, Filicori M, Crowley Jr WF. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. Endocrine reviews. 1986 Feb 1;7(1):11-23.
9. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Oct 1;18:S95-104.
10. Hobbs AK, Cheng HL, Tee EY, Steinbeck KS. Menstrual Dysfunction in Adolescents with Chronic Illness: A Systematic Review. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2023 Aug 1;36(4):338-48.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertility and Sterility. 2008 Nov 1;90(5):S219-25.
12. Roe AH, Merjaneh L, Oxman R, Hughan KS. Gynecologic health care for females with cystic fibrosis. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2021 Dec 1;26:100277.
13. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. Pediatrics. 1997 Jan 1;99(1):29-34.
14. Hodgson NS, Yom-Tov E, Strong WF, Flores PL, Ricoy GN. Concerns of female adolescents about menarche and first sexual intercourse: Mixed methods analysis of social media questions. JMIR Pediatrics and Parenting. 2019 Jun 4;2(1):e13158.
15. Heleen van Beekhuizen and Sanjeev Sharma. Subfertility. Global Library of Women's Medicine. Disponibil la : https://www.glowm.com/pdf/Chap-16_Beekhuizen%20and%20Sharma.pdf (Accesat : 1 octombrie 2024)
16. Shteinberg M, Lulu AB, Downey DG, Blumenfeld Z, Rousset-Jablonski C, Perceval M, Colombo A, Stein N, Livnat G, Gur M, Bentur L. Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Jul 1;18(4):525-9.
17. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2019 Oct 1;18:S95-104.
18. Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, MacKillop L, Button BM, Coleman C, Johnson B, Albrechtsen C, Edenborough F, Rigau D, Gibson PG. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. European Respiratory Journal. 2020 Feb 1;55(2).
19. Kazmerski T.M., Sawicki G.S., Miller E., Jones K.A., Abebe K.Z., Tuchman L.K., et al. Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2018;17(1):57–63.
20. Kazmerski TM, Stransky OM, Wright CE, Albanowski M, Pilewski JM, Talabi MB, Callegari LS, Chang JC, Abebe KZ, Miller E, Deal A. Feasibility Testing of a web-based reproductive decision support tool for cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2024 May 1;23(3):404-11.)
21. Edenborough F, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, Morton AM, Oxley HC, Touw DJ, Benham M, Johannesson M. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2008 Jan 1;7:S2-32.
22. Esan OB, Schlüter DK, Phillips R, Cosgriff R, Paranjothy S, Williams D, Norman R, Carr SB, Duckers J, Taylor-Robinson D. Pregnancy rates and outcomes in women with cystic fibrosis in the UK: comparisons with the general population before and after the introduction of disease-modifying treatment, 2003–17. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2022 Apr;129(5):743-51.
23. Reynaud Q, Poupon-Bourdy S, Rabilloud M, Al Mufti L, Rousset Jablonski C, Lemonnier L, Nove-Josserand R, Touzet S, Durieu I, participating centers of the French Cystic Fibrosis Registry. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2017 Oct;96(10):1223-7.

24. Reynaud Q, Jablonski CR, Poupon-Bourdy S, Denis A, Rabilloud M, Lemonnier L, Nove-Josserand R, Durupt S, Touzet S, Durieu I. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. Journal of Cystic Fibrosis. 2020 Jan 1;19(1):80-3.
25. Cohen-Cymberknoh M, Reiss BG, Reiter J, Lechtzin N, Melo J, Pérez G, Blau H, Mussaffi H, Levine H, Bentur L, Gur M. Baseline Cystic fibrosis disease severity has an adverse impact on pregnancy and infant outcomes, but does not impact disease progression. Journal of Cystic Fibrosis. 2021 May 1;20(3):388-94
26. Kroon MA, Akkerman-Nijland AM, Rottier BL, Koppelman GH, Akkerman OW, Touw DJ. Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with Cystic Fibrosis-An update. Journal of Cystic Fibrosis. 2018 Jan 1;17(1):17-25.
27. Blue booklet: Physiotherapy for people with cystic fibrosis: from infant to adult. Physiotherapy during pregnancy, labour and the post-natal period, International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis (2019)
28. Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, West NE, Montemayor K, Aitken ML, Cheng E, Roe AH, Wilson A, Mann C, Ladores S. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. Journal of Cystic Fibrosis. 2022 May 1;21(3):387-95.
29. Cleary EM, Thung SF, Buschur EO. Pregestational Diabetes Mellitus. Endotext (Internet). 2021 Jul 26.)
30. Gilmore LA, Redman LM. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: toward a uniform approach. Obesity. 2015 Mar;23(3):507-11.
31. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. J Cyst Fibros 2021; 20: 402–406
32. Thakrar MV, Morley K, Lordan JL, Meachery G, Fisher AJ, Parry G, Corris PA. Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2014 Jun 1;33(6):593-8.
33. Vos R, Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Pregnancy after heart and lung transplantation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2014 Nov 1;28(8):1146-62
34. Daly TA, Coscia L, Nathan HM, et al. Pregnancy outcomes in 36 lung transplant recipients. Transplantation 2020; 104: S592. 48 O'Boyle PJ, Smith JD, Danskine AJ, et al. De novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. Am J Transplant 2010; 10: 180–183
35. Bar-Gil Shitrit A, Grisaru-Granovsky S, Ben Ya'acov A, Goldin E. Management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Digestive diseases and sciences. 2016 Aug;61:2194-204.
36. Curtis KM. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. MMWR. Recommendations and Reports. 2016;65.
37. Roe AH, Traxler SA, Hadjiliadis D, Sammel MD, Schreiber CA. Contraceptive choices and preferences in a cohort of women with cystic fibrosis. Respir Med 2016;121:1–3
38. Jones GH, Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2015;16(Suppl 1):25–7
39. Godfrey EM, Mody S, Schwartz MR, Heltshe SL, Taylor-Cousar JL, Jain R, Sufian S, Josephy T, Aitken ML. Contraceptive use among women with cystic fibrosis: a pilot study linking reproductive health questions to the Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry. Contraception. 2020 Jun 1;101(6):420-6
40. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–1996. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2000 Feb;107(2):254-61.
41. Montemayor K, Kazmerski TM, Riekert KA, Psoter KJ, Jain R, Taylor-Cousar JL, Aitken ML, Boyle RL, Patel S, West NE. Clinician attitudes and practices on pregnancy planning and care in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2023 Mar 1;22(2):201-6.
42. Nash EF, Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators - an international survey. J Cyst Fibros 2020; 19: 521–526.

43. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2013 Jun 1;25(3):167-72.
44. de Souza DA, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. Andrology. 2018 Jan;6(1):127-35.
45. Sedova AO, Shtaut MI, Bragina EE, Sorokina TM, Shmarina GV, Andreeva MV, Kurilo LF, Krasovskiy SA, Polyakov AV, Chernykh VB. Comprehensive semen examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. Asian Journal of Andrology. 2023 Sep 1;25(5):591-7
46. Duguépéroux I, De Braekeleer M. The CFTR 3849+ 10kbC-> T and 2789+ 5G-> A alleles are associated with a mild CF phenotype. European Respiratory Journal. 2005 Mar 1;25(3):468-73.
47. Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. Human reproduction. 2012 Jan 1;27(1):25-35
48. Attardo T, Vicari E, Mollica F, Grazioso C, Burrello N, Garofalo MR, Lizzio MN, Garigali G, Cannizzaro M, Ruvolo G, D'Agata R. Genetic, andrological and clinical characteristics of patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. international journal of andrology. 2001 Apr 27;24(2):73-9
49. Khan FN, Mason K, Roe AH, Tangpricha V. CF and male health: Sexual and reproductive health, hypogonadism, and fertility. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2022 Mar 1;27:100288
50. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2019 Oct 1;18:S105-10.
51. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018 May;103(5):1715-44.
52. Popli K, Stewart J. Infertility and its management in men with cystic fibrosis: review of literature and clinical practices in the UK. Human Fertility. 2007 Jan 1;10(4):217-21.
53. Sawyer SM, Farrant B, Cerritelli B, Wilson J. A survey of sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services. Thorax. 2005 Apr 1;60(4):326-30
54. Hailey CE, Tan JW, Dellon EP, Park EM. Pursuing parenthood with cystic fibrosis: reproductive health and parenting concerns in individuals with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2019 Aug;54(8):1225-33
55. Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. Paediatric respiratory reviews. 2002 Sep 1;3(3):236-40

10. COMPLICAȚIILE RESPIRATORII ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Monica Marc, Norbert Wellmann

Caracteristica principală a fibrozei chistice (FC) este deteriorarea progresivă a funcției pulmonare, cauzată de o combinație de factori precum acumularea de mucus, infecțiile respiratorii recurente și inflamația continuă la nivelul întregului organism. Mulți pacienți cu fibroză chistică vor continua să dezvolte complicații pulmonare și boală pulmonară obstructivă, în ciuda progreselor terapeutice. Aceste complicații includ hemoptizia, pneumotoraxul, infecțiile cu agenți patogeni respiratori atipici, debutul insuficienței respiratorii cronice, precum și hipertensiunea pulmonară (1–3).

1. Exacerbarea în FC

Evoluția clinică a fibrozei chistice este adesea complicată de exacerbări pulmonare, suprapuse pe un declin treptat al funcției pulmonare. Tratamentul exacerbărilor cu antibiotice sistemice reprezintă o piatră de temelie în îngrijirea pacienților cu FC și este recomandat în aproape toate ghiduril (4).

Boala pulmonară rămâne principala cauză de morbiditate și mortalitate la persoanele cu FC, iar exacerbările pulmonare sunt asociate cu pierderea accelerată a funcției pulmonare, scăderea calității vieții și creșterea mortalității. Cauzele exacerbărilor pulmonare sunt multifactoriale, infecția jucând un rol important. Dezvoltarea tratamentelor care reduc frecvența și severitatea exacerbărilor pulmonare contribuie semnificativ la îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu FC (4–6).

Exacerbărilor pulmonare în fibroza chistică în funcție de severitate:

- **Exacerbări ușoare:**
- De obicei gestionate în regim ambulatoriu cu intensificarea terapiei de curățare a căilor respiratorii și antibiotice orale/inhalatorii.
- Antibioticele orale imediate nu sunt întotdeauna necesare
- Este esențială respectarea strictă a regimului prescris și urmărirea regulată pentru monitorizarea progresului.
- Unii pacienți pot necesita spitalizare sau antibiotice intravenoase (IV) dacă nu se observă o îmbunătățire suficientă sau dacă regimurile ambulatorii anterioare au eșuat.
- **Exacerbări moderate:**
- Tratate frecvent în regim spitalicesc, însă anumite cazuri pot fi gestionate la domiciliu.
- Trebuie replicată îngrijirea spitalicească, incluzând administrarea corectă a antibioticelor, terapiile de curățare a căilor respiratorii, odihna și alimentația adecvată.
- Necesită un sistem de suport suficient, în special pentru copii și adolescenți, care au nevoie de supraveghere adultă pentru a urma tratamentul.

- Dinamica familiei, precum prezența altor copii, angajamentele profesionale și disponibilitatea îngrijitorilor sunt factori cruciali în decizia între tratamentul la domiciliu și spitalizare.

- **Exacerbări severe:**
- Necesită spitalizare pentru un tratament adecvat cu antibioterapie.
- Monitorizarea atentă a simptomelor și a rezultatelor testelor de laborator.
- Asigurarea unei terapii optime de curățare a căilor respiratorii, alimentație și odihnă.
- Evaluarea regulată a eficienței tratamentului (4–6).

Tratament

Tratamentul exacerbărilor pulmonare în FC este complex și include antibiotice, fizioterapie toracică, medicamente inhalatorii pentru a facilita eliminarea secrețiilor și, uneori, agenți antiinflamatori.

Tabelul 1: Tratamentul pentru exacerbările în FC. Tabelul a fost adaptat după https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-management-of-pulmonary-exacerbations-2024 (7).

Agentul patogen	Antibiotic	Dozaj	Mențiuni
Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)	Cefazolin	1,5 g la fiecare 6 ore sau 2 g la fiecare 8 ore	Maximum 6 g pe zi.
	sau		
	Nafcilină	2 g la fiecare 4 - 6 ore	Maximum 12 g pe zi.
	Regimuri orale (pentru exacerbări ușoare) Unul dintre următoarele, ghidat de testele de sensibilitate: • Trimethoprim-sulfametoxazol • Doxiciclină • Amoxicilină-clavulanat		
S. aureus (meticilino-rezistent)	Vancomicină	45 - 60 mg/kg pe zi în 3 doze divizate	Maximum 4,0 g pe zi pentru adulți. Doza și frecvența ajustate pe baza concentrațiilor serice de vancomicină.
	sau		
	Linezolid	600 mg intravenos sau oral la fiecare 12 ore	Risc de mielosupresie (mai ales trombocitopenie) pentru tratamente >14 zile sau când există afectare a funcției renale.
	sau		
	Ceftarolină	600 mg intravenos la fiecare 8 ore	Maximum 1800 mg pe zi.

	Regimuri orale Unul dintre următoarele, ghidat de testele de sensibilitate: • Trimethoprim-sulfametoxazol (pentru exacerbări ușoare) • Doxiciclină (pentru exacerbări ușoare) • Linezolid (pentru exacerbări moderate sau severe)		
Pseudomonas aeruginosa	**Una din următoarele:**		
	Piperacilină-tazobactam	4,5 g la fiecare 6 ore	Maximum 16 g pe zi.
	Ceftazidimă	2 g la fiecare 6 - 8 ore	Maximum 8 g pe zi.
	Cefepimă	2 g la fiecare 8 ore	Maximum 6 g pe zi.
	Imipenem-cilastatină	0,5 - 1 g la fiecare 6 ore	Maximum 4 g pe zi.
	Meropenem	2 g la fiecare 8 ore	Maximum 6 g pe zi.
	Ticarcilină-clavulanat	3,1 g la fiecare 4 - 6 ore	Maximum 18 g pe zi.
	plus		
	Ciprofloxacină	Doză intravenoasă: 400 mg la fiecare 8 - 12 ore Doză orală: 750 mg la fiecare 12 ore	Doza maximă: oral: 1,5 g pe zi IV: 1,2 g pe zi
	sau		
	Levofloxacină	750 mg la fiecare 24 ore	Maximum 750 mg pe zi.
	sau		
	Amikacină	10 mg/kg la fiecare 24 ore (ajustați doza pentru pacienții supraponderali)	Monitorizarea concentrațiilor serice pentru aminoglicozide.
	sau		
	Colistin (colistimetat de sodiu)	2,5 - 5 mg/kg (activitate de bază a colistinei) pe zi în 3 doze divizate	Maximum 300 mg pe zi (activitate de bază a colistinei). Dacă pacientul este supraponderal, doza inițială de colistin ar trebui să fie bazată pe greutatea corporală ideală.

S. aureus (meticilino-sensibil) și P. aeruginosa	Aceleași antibiotice ca și pentru P. aeruginosa (de mai sus), dar **NU** utilizați ceftazidimă din cauza acțiunii slabe împotriva S. aureus.		
S. aureus (meticilino-rezistent) și P. aeruginosa	Aceleași antibiotic ca și pentru P. aeruginosa. În plus, unul dintre următoarele (3 antibiotice total):		
	Vancomicină	45 - 60 mg/kg pe zi în 3 doze divizate	Maximum 3,6 g pe zi pentru copii și 4,0 g pe zi pentru adulți.
	sau		
	Linezolid	600 mg intravenos sau oral la fiecare 12 ore	Riscul de mielosupresie (cel mai frecvent trombocito-penie) crește cu tratamente mai lungi de 14 zile sau în cazul prezenței insuficienței funcției renale. Pentru tratamente mai lungi de 7 zile, monitorizați săptămânal hemograma completă, panoul metabolic de bază și funcția hepatică.

2. Hemoptizia

Hemoptizia este o complicație frecventă în FC, având o incidență anuală de aproximativ 0,87%. Până la 10% dintre pacienții cu FC experimentează cel puțin un episod de hemoptizie în timpul vieții, iar aproape 5% se confruntă cu episoade severe de sângerare. Această afecțiune este asociată cu morbiditate crescută, inclusiv spitalizări și pierderea accelerată a funcției pulmonare, precum și cu o mortalitate ridicată, variind între 5,8% și 16,1%.

În majoritatea cazurilor de FC, sursa sângerării o reprezintă arterele bronșice. Inflamația cronică și hipoxia determină o proliferare semnificativă a rețelei arteriale bronșice, ceea ce duce la angiogeneză și hipertrofie vasculară, având un impact major asupra hemodinamicii pulmonare. Ca urmare, arterele pulmonare devin arterializate sistemic și se formează un șunt între arterele bronșice și cele pulmonare. Acest proces crește presiunea în arterele pulmonare ale plămânului bronșiectazic și determină niveluri de oxigenare apropiate de cele sistemice. Începând de la nivel microscopic, remodelarea vasculară și hipertrofia pot avansa central până la originea arterelor bronșice și pot duce la dezvoltarea vaselor colaterale aortobronșice. Conform opiniilor actuale, hemoptizia este cauzată de o combinație de factori mecanici și inflamatori care slăbesc și erodează arterele submucoase delicate și hipertrofiate, permițând sângelui să pătrundă în căile respiratorii (8,9).

2.1. Clasificarea hemoptiziei în trei categorii, în funcție de severitate:

- **Ușoară:** Mai puțin de 100 mL de sânge și fără instabilitate respiratorie sau hemodinamică care pune viața în pericol.

- **Moderată:** Între 100 și 240 mL de sânge, fără instabilitate respiratorie sau hemodinamică care pune viața în pericol.
- **Severă:** Depășește 240 mL sau se prezintă cu instabilitate respiratorie sau hemodinamică care pune viața în pericol, sau sângerare recurentă de peste 100 mL pe parcursul mai multor zile (10,11).

2.2. Factorii de risc pentru hemoptizie

Vârstă: Apariția inițială a hemoptiziei se întâmplă de obicei în jurul vârstei de 24,2 ± 8,7 ani, iar sexul masculin și feminin sunt afectați în mod egal.

Declinul funcției pulmonare: Aproximativ 60% dintre pacienții care experimentează hemoptizie au un FEV1 mai mic de 40%. Cu toate acestea, este important de menționat că 20% dintre acești pacienți prezintă o funcție pulmonară normală sau ușor afectată în momentul primului episod de hemoptizie.

Infecții pulmonare cronice: Infecția cronică cu Staphylococcus aureus este recunoscută ca un factor de risc pentru hemoptizia severă, având un raport de șanse de 1,3, probabil din cauza unui factor specific de virulență cunoscut sub numele de „Panton-Valentine Leukocidin." Rolul infecțiilor cronice cu Pseudomonas aeruginosa și complexul Burkholderia cepacia ca factori de risc suplimentari sau potențial „protectori" împotriva hemoptiziei severe rămâne un subiect de dezbatere.

Infecțiile pulmonare acute: sunt cele mai frecvente declanșatoare pentru dezvoltarea hemoptiziei scăzute (8,12).

Alți factori de risc suplimentari includ coagulopatiile, deficiența de vitamină K și prezența diabetului asociat cu fibroza chistică (raport de șanse 1,1).

2.3. Investigații:

- Analize sanguine (hemoleucogramă completă, coagulare)
- Examen spută
- Radiografia toracică poate arăta infiltrate noi, dar poate să nu aibă modificări și are o utilitate limitată în localizarea sursei de sângerare.

2.4. Tratament

Managementul diferă în funcție de gradul de severitate al hemoptiziei.

Localizarea sursei de sângerare:

- **Angio-CT:** Aceasta poate ajuta la identificarea sursei de sângerare, poate revela arterele bronșice dilatate sau poate arăta consolidări noi care indică sângerare sau o infecție asociată. Poate fi benefică dacă poate fi efectuată fără a întârzia semnificativ embolizarea arterei bronșice (EAB).
- **Bronhoscopia:** Această procedură nu este de obicei utilă și este rar indicată pentru hemoptizia asociată cu FC. Nu este indicat înaintea EAB, deoarece este puțin probabil să localizeze precis sursa sângerării în căile respiratorii bronșiectazice și poate întârzia manevra (9,12).

Managementul hemoptiziei masive asociate cu compromiterea căilor respiratorii/instabilitate hemodinamică

- Poziționați pacientul în poziția anti-Trendelenburg, pentru a preveni formarea trombilor în căile respiratorii principale și trahee.
- Oxigenoterapie, monitorizarea hemodinamică și al saturației
- Asigurați acces IV → resuscitare cu fluide.
- Se apelează la terapia intensivă în cazul alterării căilor aeriene, dar și al instabilității hemodinamice persistente.

- **Embolizarea arterei bronșice (EAB) -** este importantă pentru gestionarea hemoptiziei masive și ar trebui implementat prompt pentru toți pacienții care sunt instabili hemodinamic, dar ar trebui luată în considerare și în cazul pacienții stabili care au o capacitate reziduală funcțională redusă.
- Tratament cu antibiotice și bronhodilatatoare și suspendarea antiinflatatoarelor nesteroidiene (AINS)
- Se suspendă fizioterapia toracică.
- Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă ar trebui, în general, întreruptă atâta timp cât sângerarea continuă (8,12).

Managementul hemoptiziei moderate sau masive fără compromiterea căilor respiratorii/instabilitate hemodinamică

- Monitorizare hemodinamică.
- Asigurare acces IV.
- Efectuarea gazelor sanguine arteriale și administrarea controlată de oxigen, dacă este necesar.
- Se monitorizează frecvența și cantitatea hemoptiziei.
- Se efecutează: angio-CT, analize pentru coagulare și pentru funcția hepatică, funcția renală.
- Pacienții cu hemoptizie masivă ar trebui sfătuiți să suspende tehnicile agresive de curățare a căilor respiratorii și oprească terapia prin inhalare cu soluție salină hipertonică și alfa-dornazei (durata suspendării ar trebui să fie individualizată în funcție de cantitatea și recurența hemoptiziei)
- Suspendarea medicamentelor asociate cu riscul de sângerare, cum ar fi medicamentele AINS, antiplachetarele, anticoagulantele și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).
- Tratamentul antibiotic ar trebui să fie introdus pe baza culturilor recente de spută. Este recomandată substituția cu vitamina K.
- Regimurile de tratament hemostatic care pot fi considerate:

• **Adrenalină prin nebulizare** : 1 mg (1 ml) + 5 ml NaCl 0,9 % prin aerosoloterapie timp de 20 de minute. Dacă nu apare recidiva după prima doză atunci se administrează o doză la fiecare 4 ore timp de 12 ore (adică 3 doze). În caz de recidivă înainte de 4 ore: administrați o doză suplimentară.

• **Acid tranexamic per os:** 0,5 – 1 g de până la 4 ori pe zi (de obicei 1 g de 3 ori pe zi). Ajustarea dozei în insuficiența renală:

- Creatinina 1.4-2.8 mg/dl: 15 mg/kg la fiecare 12 ore
- Creatinina 2.8-5.8 mg/dl: 15 mg/kg la fiecare 24 ore
- Creatinina >5.8 mg/dl: 7,5 mg/kg la fiecare 24 ore

• **Acid tranexamic IV:** 0,5-1 g la fiecare 8 ore sau 12 ore (maxim 3 ori pe zi). Administrare lentă: 1 g în 15-20 minute (maxim 100 mg/min).
Ajustarea dozei în insuficiența renală:

- Creatinina 1.4-2.8 mg/dl: 10 mg/kg la fiecare 12 ore
- Creatinina 2.8-5.8 mg/dl: 10 mg/kg la fiecare 24 ore
- Creatinina >5.8 mg/dl: 5 mg/kg la fiecare 24 ore

• **Terlipresină acetat:** Administrare IV lent, iar durata maximă a tratamentului: 5 zile

- Greutate < 50 kg: 1 mg la fiecare 4 ore sau 6 ore
- Greutate > 50 kg: 1-2 mg la fiecare 4 ore sau 6 ore

• **Atenolol per os:** se începe cu 12,5 mg/zi, apoi titrați doza

• **Factorul VII activat recombinant uman (rFVIIa) IV:**

- 90 μg/kg (80-120 μg/kg) poate fi repetat după 4-6 ore dacă sângerarea continuă.
- Administrare lentă timp de 2-5 minute.

Managementul hemoptiziei minore și hemoptizie minore recurente

- Hemoptizia minoră este o constatare comună la pacienții cu FC și indică frecvent o infecție în curs.
- Pacienții cu hemoptizie minoră pot fi considerați pentru management ambulator.
- Pacienții cu un prim episod de hemoptizie minoră ar trebui evaluați pentru infecție și predispoziție la sângerare prin hemoleucogramă, verificarea coagulării, proteina C-reactivă, teste de funcție hepatică, funcție renală, examen de spută, angiografie CT.
- Angiografia CT poate fi omisă la pacienții cu episoade recurente de hemoptizie minoră dacă un studiu imagistic a fost efectuat recent.
- **Tratamentul antibiotic** ar trebui să fie introdus la toți pacienții conform ultimei antibiograme disponibile cu asocierea **acidului tranexamic** (IV sau per os).
- Spirometria, tehnicile agresive de curățare a căilor respiratorii și terapia prin inhalare cu soluție salină hipertonică și alfa-dornazei au indicație de suspendare (durata suspendării ar trebui să fie individualizată în funcție de cantitatea și recurența hemoptiziei)
- Suspendarea medicamentelor asociate cu riscul de sângerare, cum ar fi medicamentele AINS, antiplachetarele, anticoagulantele și ISRS.
- La un pacient cu hemoptizie minoră recurentă care nu răspunde la tratamentul conservator și/sau afectează negativ calitatea vieții, ar trebui luată în considerare embolizarea arterei bronșice (6,9,10,12–14).

3. Pneumotoraxul

Este o complicație tardiva, gravă, care apare de obicei la cei al căror volum expirator forțat în prima secundă (FEV□) este mai mic de 30% din valoarea estimată. Această afecțiune este cauzată de creșterea presiunii alveolare, care este adesea rezultatul obstrucției cu mucus la nivelul căilor respiratorii. Acest fenomen duce la ruperea peretelui alveolar și permite aerului să pătrundă în spațiul pleural. Antecedentele de hemoptizie severă, prezența aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA) și colonizarea persistentă (Pseudomonas aeruginosa sau Burkholderia cepaci) sunt factori de risc importanți pentru pneumotorax la pacienții cu fibroză chistică (6,14).

Se poate lua în considerare diagnosticul în caz de deteriorare neașteptată, durere toracică inexplicabilă sau agravarea dificultăților de respirație. Dacă există dubii, se recomandă efectuarea unei radiografii toracice, dar poate fi necesar o tomografie computerizată (CT) pentru a detecta problema sau pentru a determina locul optim pentru plasarea tubului de dren. Incidența pneumotoraxului crește odată cu vârsta (8% în general) și este un marker al bolii pulmonare severe.

Anamneza, examenul obiectiv și investigațiile paraclinice sunt elementele care determină diagnosticul. Suspiciunea clinică este confirmată de radiografia toracică, care arată o bandă de hipertransparență care separă pleura viscerală de peretele toracic și un colaps pulmonar care poate fi parțial sau total. Există anumite situații în care este dificil de distins un pneumotorax de un emfizem bulos sau de un chist aeric prin radiografia toracică standard. Tomografia computerizată toracică arată nu numai pneumotoraxul, ci și cauzele și alte leziuni pulmonare.

Mărimea pneumotoraxului determină modul în care se dezvoltă; în general, se dezvoltă în direcția vindecării. Cronicizarea (care apare când nu există reexpansiune a plămanului colabat după trei săptămâni), hidropenumotoraxul, pneumomediastimulul sau hemotoraxul sunt unele dintre complicațiile care pot apărea. Pentru că pneumotoraxul hipertensiv este considerat o urgență medico-chirurgicală, acesta trebuie drenat cât mai repede posibil. Lipsa drenajului poate provoca colapsul pulmonar sau chiar moartea (6,14).

3.1.Tabloul clinic:

- Simptomele pot să apară brusc în urma unui efort de tuse, strănut sau exerciții fizice, cu junghi thoracic (care se poate ameliora după câteva ore), dispnee și uneori tuse seacă.
- Intensitatea simptomatologiei variază semnificativ în funcție de cantitatea de aer care a fost acumulată în cavitatea pleurală.
- Din menționat că unii pacienți nu prezintă nici un simptom, iar la alții nu este posibil să se identifice un eveniment provocator.
- Reducerea amplațiilor respiratorii la nivelul hemitoracelui afectat, lipsa transmiterii vibrațiilor vocale, percuția hipersonoritate sau timpanism și, la ascultare, scăderea sau chiar dispariția murmurului vezicular, chiar și frecătura pleurală sunt vizibile în examenul obiectiv (14).

3.2.Tratament:

- În funcție de mărimea pneumotoraxului, tratamentul poate fi fie conservator (non-chirurgical) fie chirurgical. Tratamentul non-chirurgical se adresează pneumotoraxurilor de mici dimensiuni și implică doar supravegherea pacientului sau drenajul printr-o pleurotomie minimă.
- Tratamentul chirurgical se realizează prin toracoscopie clasică, video asistată sau tehinică laser. Obiectivul este de a examina parenchimul pulmonar prin rezecția bulelor, astfel încât să se poată preveni recidivele.
- Toracoscopia este folosită frecvent atât ca metodă diagnostică, cât și terapeutică,deoarece poate evidenția leziunile.
- Antibiotice (antibioticele intravenoase sunt recomandate în toate cazurile)
- Fizioterapia trebuie continuată pe durata drenajului toracic. Fizioterapeutul va ajusta tehnicile în consecință (15).

4. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA)

Este o reacție de hipersensibilitate la Aspergillus fumigatus în căile respiratorii, care apare frecvent la pacienții cu astm (prevalență de 1-2%) și la cei cu FC (prevalență de 2-9%). Aspergillus fumigatus colonizează căile respiratorii datorită capacității sale de a crește la 37°C, iar sporii se depun în căile respiratorii distale. Fungul eliberează numeroase substanțe toxice și alergenice, agravând simptomele. Rareori, un sindrom asemănător ABPA poate apărea din cauza altor tulpini de Aspergillus sau fungi, precum Scedosporium apiospermum. ABPA este considerată un endotip al astmului și o caracteristică tratabilă în FC și bronșiectaziile non-FC. Identificarea și tratamentul precoce al ABPA sunt esențiale pentru a preveni progresia bronșiectaziilor.

Wheezing, infiltrații pulmonare, bronșiectazii, febră, stare de rău și spută maro sunt toate semne și simptome ce pot apărea ABPA. Deoarece simptomele ABPA se suprapun cu exacerbările fibrozei chistice și ale bronșiectaziilor, diagnosticarea este dificilă (14,16).

4.1. Criterii de diagnostic:

- Eozinofilie (>500 celule/μL)
- Nivelul minim de diagnostic de 500 IU·mL−1 este mai sensibil decât 1000 IU·mL−1 pentru IgE seric total
- Anticorpi precipitanți și IgE/IgG specifici pentru A. fumigatus
- Reacție cutanată imediată la Aspergillus fumigatus (sau test seric echivalent pozitiv)
- Nivel crescut de IgE specific Aspergillus (RAST) și IgG Aspergillus pozitiv (ICAP) - peste 90, comun in FC.
- CT torace.

4.1.1. Criterii majore de diagnostic în FC:

- Infiltrații pulmonare (diamentrul de peste 1 cm) sau colaps segmentar pe radiografia toracică
- Nivel crescut de IgE total - poate avea o creștere bruscă chiar și de 4 x peste 500UI/ml, dar care scade după terapia cu corticosteroizi
- IgE specific crescut (RAST).- valoarea normală < 0.35 UI/ml poate să crească și de 10-100 x în ABPA
- IgG Aspergillus pozitiv (ICAP) - peste 90, comun in FC
- Eozinofilie
- Test cutanat pozitiv (>3 mm comparativ cu controlul)
- Bronșiectazii centrale
- Bronhoconstricție reversibilă

4.1.2. Criterii minore:

- Cultură Aspergillus fumingatus din sputa – apare la 30% dintre pacienții cu FC
- Prezența dopurilor bronșice de culoare maro sau neagră în spută
- Hiperreactivitate cutanată întârziată la antigenul Aspergillus.

4.2. Tratament:

Nu se recomandă utilizarea unei combinații de itraconazol și glucocorticoizi ca terapie de primă intenție pentru ABPA acută. Cu toate acestea, se poate utiliza glucocorticoizi (<2 săptămâni) ca terapie inițială împreună cu itraconazol oral.

Voriconazolul oral, posaconazolul și isavuconazolul nu ar trebui utilizate ca agenți de primă linie pentru tratamentul ABPA acută. Acestea pot fi utilizate dacă există contraindicații pentru glucocorticoizii sistemici și intoleranță, eșec sau rezistență la terapia cu itraconazol. Nu se recomandă utilizarea agenților biologici ca terapie de primă linie (16).

Corticosteroizi orali:

- **Prednisolon**

- Doza optimă recomandată este de 0,5 mg/kg/zi timp de 2 săptămâni, urmat de 0,5 mg/kg/zi în zile alternative timp de 8 săptămâni, apoi reduceți doza cu 5 mg la fiecare 2 săptămâni și întrerupeți tratamentul în decurs de 3-5 luni SAU 0,5, 0,25 și 0,125 mg/kg/zi, fiecare timp de 4 săptămâni, apoi reduceți doza cu 5 mg la fiecare 2 săptămâni până la întrerupere.
- Administrat dimineața după masa, dar nu sub formă enterică, deoarece nu este bine absorbit în FC.
- Răspunsul la tratament este monitorizat prin evaluarea clinică, radiografie toracică și nivelurile de IgE.
- Recidivele sunt frecvente în primii 2-3 ani de la primul episod, necesitând adesea terapie pe termen lung cu doze mari de corticosteroizi.
- Dexametazona poate fi utilizată ca alternativă la o doză echivalentă. Corticosteroizii inhalați și nebulizați pot fi o alternativă, dar nu sunt recomandați, deoarece nu există dovezi care să le susțină eficiența.

- **Metilprednisolon**:

- Este o metodă utilă pentru pacienții necomplianți, dar care poate avea mai puține efecte secundare.
- 0,4, 0,2 și 0,1 mg/kg/zi, fiecare timp de 4 săptămâni, apoi reduceți doza cu 4 mg/săptămână până la 4 luni.
- Decizia de schimbare a tratamentului se ia împreună cu medical specialist.

- **Deflazacort:**
- 0,75 mg/kg/zi timp de 4 săptămâni, reduceți doza la jumătate la fiecare 4 săptămâni în următoarele 2 luni, apoi reduceți doza cu 6 mg la fiecare 2 săptămâni și tratamentul la maxim 4 luni.

Terapia antifungică:

- **Itraconazol:**
- Se administrează în timpul meselor cu lichide acidulate pentru a îmbunătăți absorbția.
- Ajută la reducerea inflamației bronșice prin diminuarea stimulului antigenic, iar eficacitatea sa antifungică poate fi reflectată prin scăderea nivelurilor de IgG pentru Aspergillus.
- Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing la pacienții cu ABPA tratați cu itraconazol și glucocorticoizi, în special cu glucocorticoizi inhalați.
- Trebuie monitorizată funcția hepatică pentru hepatotoxicitate.

Capsule convenționale:

- 400 mg/zi, divizat în 2 doze timp de 4 luni, doza maximă de 600 mg/zi.

Capsule super biodisponibile:

- 260 mg/zi, divizat în 2 doze timp de 4 luni; doza maximă de 390 mg/zi, trebuie administrat pe stomacul gol.

- **Voriconazol:**
- O absorbție mai bună decât itraconazolul și neafectat de pH-ul gastric, fiind o opțiune de linia a doua pentru pacienții care nu tolerează sau nu răspund la itraconazol.
- Are avantajul de a avea o toleranță gastrointestinală mai bună și o biodisponibilitate crescută.
- Înainte de a schimba tratamentul, verificați dacă nivelul itraconazolului este în intervalul terapeutic (5-15 mg/L); dacă nu, creșteți mai întâi doza.
- Voriconazolul trebuie administrat doar cu aprobarea specialistului.
- Se administrează 400 mg/zi în două doze divizate, doza maximă fiind de 600 mg/zi și se ia pe stomacul gol.
- Funcția hepatică trebuie monitorizată îndeaproape, iar nivelurile de voriconazol trebuie măsurate după cinci zile de terapie pentru a asigura absorbția și a evita toxicitatea.
- Efectele secundare includ căderea părului și fotosensibilitatea cutanată, astfel încât este esențial să se ofere sfaturi privind protecția solară.
- Utilizarea intravenoasă pe termen lung a voriconazolului a fost rar asociată cu cancerul de piele, dar nu este utilizată de rutină în practica noastră.

- **Posaconazol**
- Un azol mai nou, s-a dovedit de asemenea promițător în tratarea ABPA.
- Este utilizat ca a III-a opțiune dacă pacienții nu tolerează voriconazolul.
- 800 mg/zi (suspensie orală) în două doze divizate; 300 mg/zi (comprimat cu eliberare întârziată) o dată pe zi; absorbție mai bună în timpul meselor (comprimat) sau cu mese bogate în grăsimi (suspensie).

- **Isavuconazole**
- 200 mg/zi o dată pe zi; fără legătură cu aportul alimentar.

- **Amfotericină B deoxicolat nebulizată**
- 10 mg de două ori pe zi, de 3–6 ori pe săptămână

- **Amfotericină B liposomală nebulizată**
- 25–50 mg o dată sau de două ori pe săptămână (16).

Tabelul 2: Tratamentul ABPA-ului. Adaptat după "Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses". HTA= hipertensiune arterială; IPP= inihbitorii pompei de protoni. (16)

	Dozaj	Efecte adverse	Menționări
CORTICOSTEROIZI ORALI			
Prednisolon	**0,5 mg/kg/zi** timp de 2 săptămâni, urmat de **0,5 mg/kg/zi** în zile alternative timp de 8 săptămâni, apoi reduceți doza cu **5 mg** la fiecare 2 săptămâni și întrerupeți tratamentul în decurs de 3-5 luni **SAU 0,5, 0,25 și 0,125** mg/kg/zi, fiecare timp de 4 săptămâni, apoi reduceți doza cu **5 mg** la fiecare 2 săptămâni până la întrerupere.	Hiperglicemie, hirsutism, acnee, osteoporoză, HTA, reacție cushingoidă, creștere ponderală, infecții, psihoză, depresie, cataractă, gastrită, etc.	
Metil-prednosolon	**0,4, 0,2 și 0,1 mg/kg/zi**, fiecare timp de 4 săptămâni, apoi reduceți doza cu **4 mg/săptămână** până la 4 luni.	Hiperglicemie, hirsutism, acnee, osteoporoză, HTA, reacție cushingoidă, creștere ponderală, infecții, psihoză, depresie, cataractă, gastrită, etc.	Itraconazolul crește nivelurile plasmatice ale metilprednisolonului, dar nu și ale prednisolonului.
Deflazacort	**0,75 mg/kg/zi** timp de 4 săptămâni, reduceți doza la jumătate la fiecare 4 săptămâni în următoarele 2 luni, apoi reduceți doza cu **6 mg** la fiecare 2 săptămâni și tratamentul la maxim 4 luni.		Efecte metabolice secundare mai reduse.
TERAPIA ANTIFUNGICĂ			
Itraconazol capsule convenționale	**400 mg/zi**, divizat în 2 doze timp de 4 luni, doza maximă de **600 mg/zi.**	Cefalee, gastrită, greață, vărsături, toxicitate hepatică, edeme periferice, insuficiență cardiacă, furnicături sau amorțeală, HTA, palpitații etc.	

Itraconazol capsule super biodisponibile	**260 mg/zi**, divizat în 2 doze timp de 4 luni; doza maximă de **390 mg/zi,** trebuie administrat pe stomacul gol.	La fel ca la itraconazole capsule convenționale	IPP-urile împreună cu antiacidele nu afectează nivelurile serice.
Voriconazol	**400 mg/zi** în două doze divizate, doza maximă fiind de **600 mg/zi** și se ia pe stomacul gol.	Cefalee, halucinații, anxietate, insomnie, erupții cutanate, fotosensibilitate, toxicitate hepatică, prelungirea intervalului QTc, furnicături, amorțeală, cancer de piele etc.	
Posaconazol	**800 mg/zi** (suspensie orală) în două doze divizate; **300 mg/zi** (comprimat cu eliberare întârziată) o dată pe zi; absorbție mai bună în timpul meselor (comprimat) sau cu mese bogate în grăsimi (suspensie).	Intoleranță gastrointestinală, edem la glezne, erupții cutanate, oboseală etc.	Nu necesită monitorizarea intervalului terapeutic.
Isavuconazole	**200 mg/zi** o dată pe zi; fără legătură cu aportul alimentar.	Intoleranță gastrointestinală, edem la glezne, erupții cutanate, oboseală etc.	Nu necesită monitorizarea intervalului terapeutic.
Amfotericină B deoxicolat nebulizată	10 mg de două ori pe zi, de 3–6 ori pe săptămână	Bronhospasm, tuse, febră, cefalee, sinuzită etc	Soluția preparată poate fi păstrată timp de 1 săptămână la 2–8°C; sigur în timpul sarcinii.
Amfotericină B liposomală nebulizată	25–50 mg o dată sau de două ori pe săptămână.	Bronhospasm, tuse, febră, sinuzită etc	Soluția preparată poate fi păstrată timp de 48 de ore la 2–8°C; sigură în timpul sarcinii.

5. Hipertensiunea pulmonară (HTP)

Apariția hipertensiunii pulmonare poate agrava boala pulmonară cronică avansată. Această afecțiune are o legătură strânsă cu gradul de severitate al bolii pulmonare. Numeroase mecanisme fiziopatologice, inclusiv hipoxia alveolară, acidoza, hipercapnia și inflamația sistemică cronică, sunt probabil responsabile pentru această conexiune. Pacienții FC sunt expuși riscului de a dezvolta hipertensiune pulmonară din cauza hipoxemiei prelungite, la fel ca cei cu alte tipuri de afecțiuni pulmonare. Histologic, această afecțiune este caracterizată prin remodelarea vasculară pulmonară, care include hipertrofia tunicii

medii a vasului. Deși prevalența exactă a hipertensiunii pulmonare în populația FC nu este bine cunoscută, este demn de remarcat că aproape 10% dintre pacienții cu FC aflați pe lista de așteptare pentru transplant pulmonar au de asemenea hipertensiune pulmonară.

Apariția hipertensiunii pulmonare este asociată cu o șansă mult mai mică de supraviețuire. Simptomele acestei afecțiuni pot fi modeste, dar pot apărea uneori ca dispnee macată, cianoză, dureri toracice sau un nou zgomot cardiac (cauzat de închiderea foramenului ovale patent). Dacă oricare dintre aceste simptome sunt prezente, este necesară o investigație suplimentară.

În această populație, depistarea timpurie este esențială, deoarece hipertensiunea pulmonară este asociată cu un risc crescut de deces în cazul în care nu se efectuează transplantul pulmonar. Prin măsurarea vitezei jetului de regurgitare tricuspide, ecocardiografia transtoracică poate estima presiuni pulmonare ridicate; totuși, această tehnică subestimează frecvent presiunile pacienților. În ciuda faptului că este invazivă, cateterizarea inimii drepte rămâne gold standardul în ceea ce privește măsurarea presiunii arteriale (2,17–20).

Tratament

Tabelul 3: Tratamentul HTP-ului în cazul pacienților cu FC. Adaptat după: "Pulmonary Hypertension Survival Effects and Treatment Options in Cystic Fibrosis". PAP= presiunea arterei pulmonare; POAP= presiunea de ocluzie a arterei pulmonare; HTP= hipertensiune pulmonară; FC= fibroză chistică; RTFC= regulator transmembranar al fibrozei chistice (17).

Opțiuni de tratament	Efecte	Observații
Suplimentarea cu oxigen	Scade PAP medie, rezistența vasculară pulmonară și îmbunătățește performanța ventriculului drept	Efectele pe termen lung nu sunt clare; în studiile mici nu s-a observat niciun efect asupra mortalității sau spitalizărilor. Se recomandă screening-ul pentru hipoxemie.
Diuretice	Ajută în cazurile de hipervolemie și POAP crescut; reduce supraîncărcarea cu lichide	Este necesară prudență pentru a evita o reducere rapidă a volumului, care poate afecta umplerea ventriculului drept și scăde debitul cardiac.
Digoxin	Nu este benefic pentru simptome sau supravie-țuire la pacienții cu insu-ficiență cardiacă dreaptă	Dovezile limitate sugerează lipsa beneficiului în HTP asociat cu FC.
Anticoagulante	Nu sunt recomandate din cauza lipsei de dovezi și a riscului de sângerare	Anticoagularea poate fi utilizată la unii pacienți cu HTP de grup I, dar nu în HTP asociat cu FC.
Vasodilatatoare (Nifedipină, Diltiazem, Hidralazină)	Nu s-a observat niciun beneficiu; pot agrava hipoxemia prin creșterea fluxului sanguin către regiunile pulmonare neventilate	Pot provoca șunturi dreapta-stânga, agravând hipoxemia

Inhibitori de fosfodiesterază-5 (de ex., Sildenafil)	Pot îmbunătăți toleranța la efort și reduce PAP	Promițători pentru pacienții cu FC sever și HTP; pot fi benefice datorită efectelor asupra canalului RTFC.
Analogi inhalatori de prostaciclină (de ex., Iloprost)	Pot îmbunătăți fluxul sanguin arterial pulmonar și potrivirea ventilație-perfuzie	Dovezi limitate; un raport de caz a arătat îmbunătățirea stării funcționale și posibilitatea transplantului pulmonar.
Analogi parenterali de prostaciclină	În general, nu sunt recomandați din cauza posibilei agravări a nepotrivirii ventilație-perfuzie	Agravează oxigenarea și echilibrul ventilație/perfuzie în HTP asociat cu boli pulmonare.
Antagoniști ai receptorilor de endotelina (de ex., Bosentan, Ambrisentan)	Netestați în HTP asociat cu FC; controversați în boli pulmonare precum BPOC	Pot agrava oxigenarea și starea funcțională la unii pacienți.
Transplant pulmonar	Îmbunătățește supraviețuirea și calitatea vieții la pacienții cu FC și boală pulmonară în stadiu terminal	Recomandat pentru pacienții cu o supraviețuire estimată de 2-3 ani mai mică de 50%. Funcția ventriculului drept se îmbunătățește după transplant.

6. Sindromul de apnee în somn forma obstructivă

Adulții și copiii cu FC pot avea un risc crescut de a dezvolta sindrom de apnee în somn forma obstructivă (SASO). Într-un studiu care a utilizat polisomnografia pentru a analiza tiparele de somn, peste 70% din cei 40 de copii cu afecțiuni pulmonare ușoare și stabile asociate cu FC au arătat semne de SASO ușoară până la moderată, ceea ce este indicat printr-un indice apnea-hipopnee mai mare de 2. Fragmentarea somnului și exacerbările hipoxemiei nocturne sunt corelate cu SASO, în special la pacienții cu afecțiuni pulmonare mai severe. Inflamația cronică și obstrucția nazofaringiană sunt probabil cauze contributive la legătura dintre FC și SASO, deși procesele precise rămân necunoscute. Interesant este că prezentarea clinică al SASO la pacienții cu FC este similară cu cea observată în populația generală (21–23).

6.1. Clasificarea SASO:

- **Formă usoară:** 5-15 evenimente/oră
- **Formă moderată:** 15-29 evenimente/oră
- **Formă severă:** ≥ 30 evenimente/oră

6.2. Tratament:

- presiunea pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP) este considerată tratamentul gold standard pentru SASO deoarece utilizarea sa poate îmbunătăți simptomele legate de somn și calitatea vieții.
- CPAP acționează ca o atelă pneumatică care stabilizează căile respiratorii superioare prin presiune pozitivă constantă, livrată printr-o mască.

- S-a demonstrat că CPAP reduce semnificativ indicele de apnee-hipopnee (AHI), o medie care reprezintă numărul combinat de apnee și hipopnee care apar pe oră în timpul somnului, în special la pacienții cu boală severă (definită printr-un AHI ≥30/h).
- Cu toate acestea, utilizarea nocturnă a CPAP-ului rămâne problematică pentru unii pacienți. Dificultățile pot proveni din disconfortul cauzat de mască sau claustrofobie, intoleranța la presiune, considerații legate de stilul de viață sau aspecte sociale, sau o combinație a acestor factori (24).

7. Insuficiența respiratorie

Manifestările insuficienței respiratorii diferă în funcție de vârstă, durata evoluției bolii și prezența hipercapniei. Chiar și la pacienții cu afectare pulmonară severă, simptomele pot fi discrete, fiind influențate de mecanismele compensatorii ale organismului și de adaptările stilului de viață. Persoanele cu fibroză chistică avansată prezintă un risc crescut de insuficiență respiratorie hipoxemică și/sau hipercapnică. Totuși, această afecțiune poate apărea și la cei cu forme mai ușoare ale bolii, ca urmare a unor complicații acute, precum exacerbările pulmonare.

Insuficiența respiratorie cronică se datorează stazei mucusului, infecțiilor cronice și inflamației din această patologie, care duc la bronșiectazii progresive și dezechilibre ventilație-perfuzie. Poate determină hipercapnie, hipoxie sau ambele.

Nu există recomandări pentru screeningul hipercapniei, dar simptome precum cefaleea matinală, oboseala și somnul de slabă calitate justifică evaluarea gazelor sanguine. În caz de hipercapnie, se poate indica ventilația non-invazivă (NIV), deși nu există dovezi clare privind beneficiul asupra supraviețuirii, ci doar îmbunătățiri ale calității vieții. Ghidurile recomandă ca toți pacienții să fie evaluați prin testul de mers de șase minute, analiza gazelor sanguine arteriale sau venoase și ecocardiografie transtoracică.

Insuficiența respiratorie hipoxemică apare în stadiile avansate ale bolii. Pacienții cu volum expirator maxim pe secundă (VEMS) mai mic de 40% din valoarea prezisă trebuie evaluați pentru hipoxie în repaus și la efort. Dacă saturația scade sub 88% în timpul efortului, se recomandă oxigenoterapie cu ajustarea dozei (11,25–28).

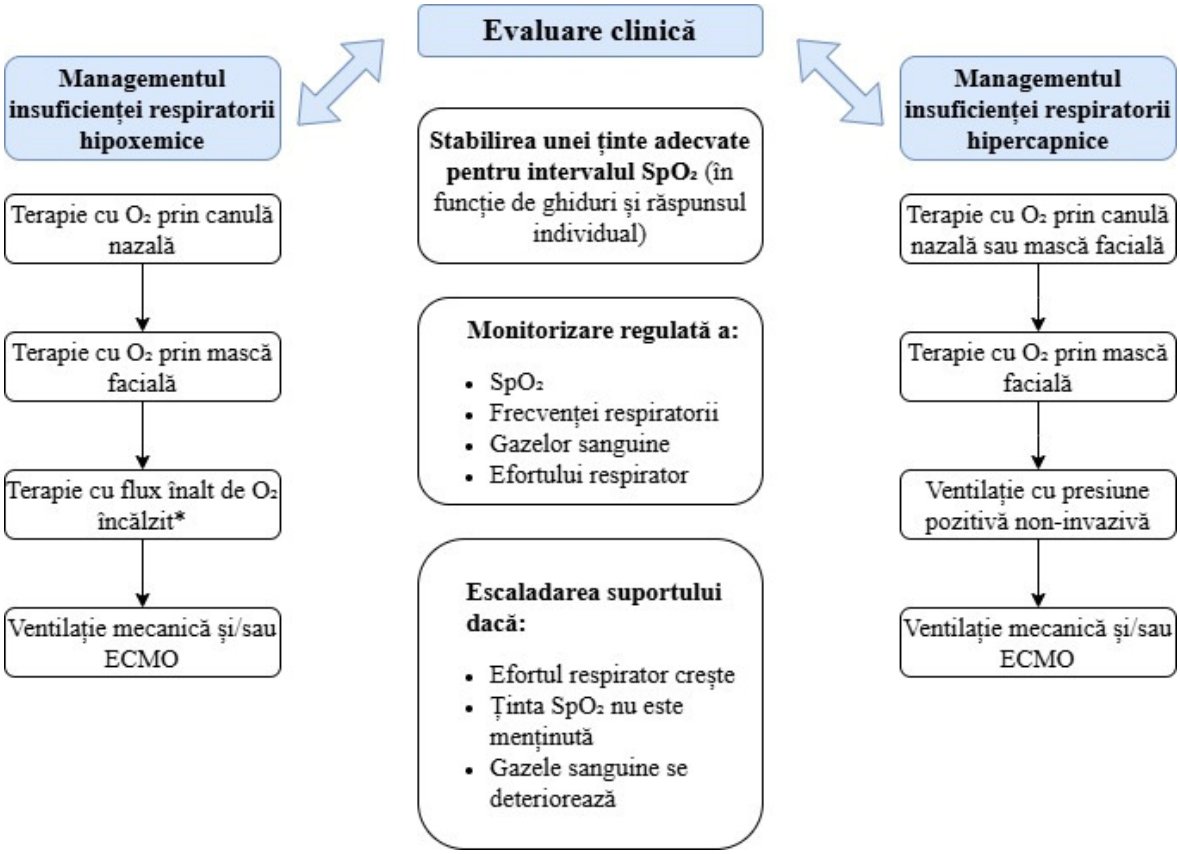


Figura 1: Evaluarea clinică, managementul și calea actuală de escaladare la persoanele cu fibroză chistică (FC) în insuficiența respiratorie hipoxemică și hipercapnică. Deși sunt prezentate două abordări, insuficiența respiratorie hipoxemică și hipercapnică sunt strâns legate și adesea coexistă. *Dacă este disponibilă, poate fi luată în considerare pentru utilizare în hipercapnia tranzitorie sau ușoară. Adaptat după "Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues". ECMO = oxigenare prin membrană extracorporeală; O□ = oxigen; SpO□ = saturația oxigenului (29).

Listă abrevieri

FC – fibroză chistică
IV – intravenos
EAB – embolizarea arterei bronșice
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
ISRS - inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
ABPA – aspergiloza bronhopulmonă alergică
CT – tomografie computerizată
HTA – hipertensiune arterială
HTP – hipertensiuhne pulmonară
PAP – presiunea arterei pulmonare
POAP – presiunea de ocluzie a arterei pulmonare
RTFC – regulator transmembranar al fibrozei chistice
SASO – sindrom de apnee în somn formă obstructivă
CPAP – presiune pozitivă continuă în căile aeriene

AHI – indicele de apnee hipopnee
NIV – ventilație non-invazivă
VEMS - volum expirator maxim pe secundă
ECMO – oxigenare prin membrană extracorporeală

Bibliografie

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2005 May 12 [cited 2024 Sep 27];352(19):1992–2001. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra043184
2. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Sep 27];40(06):804–9. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1697639
3. Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2023 Nov;22(6):963–8.
4. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013 Sep;22(129):205–16.
5. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of Cystic Fibrosis [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2024 Oct 9]. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-32504-0
6. Bush A, Amaral MD, Davies JC, Simmonds NJ, Taylor-Cousar JL, Ranganathan SC. Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis [Internet]. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2023 [cited 2024 Oct 9]. Available from: https://www.taylorfrancis.com/books/9781003262763
7. Richard H S. Cystic fibrosis: Management of pulmonary exacerbations - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-management-of-pulmonary-exacerbations
8. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):802–8.
9. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive Hemoptysis in Cystic Fibrosis. Chest [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Sep 29];128(2):729–38. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215504194
10. Huber LC, Bürgi U, Challet C, Qanadli SD. Hemoptysis in Cystic Fibrosis.
11. T Hill A, L Sullivan A, D Chalmers J, De Soyza A, Stuart Elborn J, Andres Floto R, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax. 2019 Jan;74(Suppl 1):1–69.
12. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. RadioGraphics [Internet]. 2018 Mar [cited 2024 Sep 29];38(2):624–41. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2018170122
13. Charan N, Baile E, Pare P. Bronchial vascular congestion and angiogenesis. Eur Respir J [Internet]. 1997 May 1 [cited 2024 Sep 29];10(5):1173–80. Available from: http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.97.10051173
14. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of Cystic Fibrosis [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2024 Oct 9]. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-32504-0
15. Oancea C, Firă-Mlădinescu O, Tudorache VM. Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenţi. Timişoara: Editura Victor Babeş; 2021.
16. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. Eur Respir J [Internet]. 2024 Apr [cited 2024 Oct 11];63(4):2400061. Available from: http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00061-2024

17. Tonelli AR. Pulmonary hypertension survival effects and treatment options in cystic fibrosis: Current Opinion in Pulmonary Medicine [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Sep 27];19(6):652–61. Available from: http://journals.lww.com/00063198-201311000-00011
18. Hayes D, Tobias JD, Mansour HM, Kirkby S, McCoy KS, Daniels CJ, et al. Pulmonary Hypertension in Cystic Fibrosis with Advanced Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2024 Sep 27];190(8):898–905. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201407-1382OC
19. Poore S, Berry B, Eidson D, McKie KT, Harris RA. Evidence of Vascular Endothelial Dysfunction in Young Patients With Cystic Fibrosis. Chest [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Sep 27];143(4):939–45. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369213602020
20. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MStJ, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2024 Sep 27];167(5):735–40. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200210-1130OC
21. Shakkottai A, Nasr SZ, Hassan F, Irani S, O'Brien LM, Chervin RD. Sleep-disordered breathing in cystic fibrosis. Sleep Medicine [Internet]. 2020 Oct [cited 2024 Sep 27];74:57–65. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945720302410
22. Barbosa RRB, Liberato FMG, De Freitas Coelho P, Vidal PDR, De Carvalho RBCO, Donadio MVF. Sleep□disordered breathing and markers of morbidity in children and adolescents with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 Sep 27];55(8):1974–83. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.24780
23. Reiter J, Gileles-Hillel A, Cohen-Cymberknoh M, Rosen D, Kerem E, Gozal D, et al. Sleep disorders in cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews [Internet]. 2020 Jun [cited 2024 Sep 27];51:101279. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079220300228
24. Pavwoski P, Shelgikar AV. Treatment options for obstructive sleep apnea. Neur Clin Pract [Internet]. 2017 Feb [cited 2024 Oct 14];7(1):77–85. Available from: https://www.neurology.org/doi/10.1212/CPJ.0000000000000320
25. Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, Robinson P, Nixon GM, Horne RSC. What keeps children with cystic fibrosis awake at night? Journal of Cystic Fibrosis. 2017 Nov;16(6):719–26.
26. Noone PG. Non-invasive ventilation for the treatment of hypercapnic respiratory failure in cystic fibrosis. Thorax. 2008 Jan 1;63(1):5–7.
27. Shakkottai A, O'Brien LM, Nasr SZ, Chervin RD. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. Sleep Medicine Reviews. 2018 Dec;42:100–10.
28. Mingora CM, Flume PA. Pulmonary Complications in Cystic Fibrosis: Past, Present, and Future. Chest. 2021 Oct;160(4):1232–40.
29. Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. Journal of Cystic Fibrosis. 2024 Mar;23(2):187–202.

11. PREVENIREA ȘI GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR EXTRAPULMONARE ASOCIATE CU FIBROZA CHISTICĂ

Patricia Hogea, Emanuela Vastag, Cristian Oancea

COMPLICAȚII GASTROINTESTINALE

1. Insuficiența pancreatică exocrină (IPE)

Insuficiența pancreatică exocrină reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații întâlnite la pacienții cu fibroză chistică, fiind prezentă la aproximativ 85% dintre aceștia în decursul vieții. De asemenea, IPE se corelează cu o supraviețuire mai scăzută (1,2).

Afectarea pancreasului începe încă din viața intrauterină, motiv pentru care o parte dintre pacienții cu FC sunt diagnosticați cu IPE încă de la naștere. Mecanismele implicate în patogeneza IP sunt reprezentate de obstrucția ductelor pancreatice prin dopuri de mucus deshidratat, inflamație, inhibarea endocitozei în celulele acinare și dezechilibrul lipidelor de membrană, acestea determinând pierderea țesutului pancreatic exocrin și secundar a enzimelor pancreatice (1,3).

Consecințele IPE sunt deficiențele nutriționale și vitaminice, cât și incapacitatea pacienților afectați de a se dezvolta corespunzător. Simptomele malabsorbției cu steatoree devin evidente atunci când secreția de lipază pancreatică este mai mică de 1–2% din nivelurile normale. Din punct de vedere simptomatic pacienții prezintă pierdere în greutate, flatulență, balonare, dispepsie, steatoree (scaune voluminoase, moi, grăsoase, urât mirositoare) și o creștere deficitară (4,5).

Este necesar ca pacienții diagnosticați cu FC să fie investigați pentru IPE în mod activ și repetat pe măsură ce pacienții avansează în vârstă. Nu este definit un standard de aur pentru diagnosticarea și stabilirea severității IP. Teste utilizate în diagnostic presupun recoltarea de lichid pancreatic, probă din materii fecale pentru determinarea elastazei-1 pancreatice sau utilizarea metodelor imagistice pentru cuantificarea fluxului pancreatic (4,6). Așadar stabilirea diagnosticului cât mai precoce al IPE reprezintă principala măsură în managementul bolii (7).

Managementul pacienților cu IPE asociată fibrozei chistice presupune următoarele măsuri (1,4,5,7,8):

- Utilizarea modulatorilor CFTR (potențiatori – ivacaftor sau corectori – lumacaftor și tezacaftor) sunt un element esențial al terapiei pentru îmbunătățirea funcției proteinei CFTR. Se consideră că modulatorii CFTR ar trebui să îmbunătățească funcția exocrină pancreatică prin augmentarea secreției ductale de lichid și bicarbonat, solubilizarea proteinelor îngroșate, curățarea și restabilirea permeabilității ductelor.
- **Tratamentul de bază** al pacienților cu IPE este reprezentat de **terapia de substituție a enzimelor pancreatice** (TEPS) care au rolul de a preveni și controla simptomele malabsorbției, cât și de a atinge sau menține un statut nutrițional optim.
- Educația adaptată vârstei trebuie să sublinieze importanța alimentației adecvate și rolul terapiei de substituție a enzimelor pancreatice.

- Implicarea unui dietetician specializat în FC în managementul acestor pacienți este esențială întru-cât acesta poate acorda sprijin, ajutând la reducerea greșelilor, asigurarea recomandărilor coerente și gestionarea cazurilor complexe.
- Se recomandă preparate de enzime pancreatice rezistente la acid, cu înveliș enteric, înveliș ce protejează enzimele de denaturarea cauzată de acidul gastric. Astfel de preparate sunt disponibile sub formă de microsfere, microtablete, granule și pulberi. Metoda preferată de administrare pentru pacienții adulți cu IPE asociată FC este utilizarea microsferelor prin capsule Creon.
- Dozarea TEPS poate fi bazată pe greutatea corporală, conținutul de grăsimi al meselor sau producția de lipază pancreatică, determinând astfel unitățile de lipază necesare.
- Recomandările prescrise sugerează ca dozele de enzime pancreatice variază între 500-2500 UI de lipază/kilogram greutate corporală/masă, fiind definite limite superioare sigure de 10.000 UI de lipază/kilogram greutate corporală/zi.
- Capsulele sunt disponibile în diferite concentrații pentru a permite individualizarea și pentru a reduce la minimum numărul capsulelor necesare.
- Se recomandă ca enzimele să fie administrate atât la începutul cât și în timpul mesei pentru a asigura o amestecare cât mai bună a enzimelor cu alimentele pe parcursul trecerii lor prin intestinul subțire.
- Dozarea TEPS se face în general în funcție de vârstă (tabelul 1).

Tabelul 1. Dozarea TEPS pe grupe de vârstă.

Categorie de vârstă	Unități de lipază
Sugar	2000-4000 unități/120 ml formulă de lapte sau lapte matern
Copii cu vârsta < 4 ani	1000 unități/kg/masă, 500 unități/kg/gustare
Copii cu vârsta ≥ 4 ani	500 unități/kg/masă, 250 unități/kg/gustare

- Se recomandă ca dozarea enzimelor să fie adaptată în funcție de starea clinică a pacientului, simptomele și nevoile nutriționale. Astfel, dozele sunt ajustate în sus pentru a atinge un status normal sau aproape normal al scaunului, cu scaune formate, non-grase, cu miros normal și absența durerii abdominale sau a flatulenței excesive.
- La majoritatea pacienților cu FC, dar în special cei cu IPE apare malabsorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), nivelurile scăzute ale acestor vitamine fiind asociate cu un statut clinic mai slab și o funcție pulmonară redusă. Din aceste considerente se recomandă ca suplimentarea cu vitamine să fie începută la diagnosticarea insuficienței pancreatice.
- Suplimentarea vitaminelor împreună cu enzimele pancreatice și diete bogate în grăsimi ajută la reducerea incidenței deficiențelor de vitamine liposolubile la pacienții cu FC.
- Este recomandat ca monitorizarea nivelurilor plasmatice ale vitaminelor să fie făcută anual, iar dozele administrate să se ajunsteze în consecință, pentru a atinge niveluri plasmatice normale.

2. Boala hepatică și hepatobiliară asociată FC (BHFC)

Există un spectru larg de complicații hepatobiliare la pacienții cu FC, care include steatoza, calculii biliari, colecistita și ciroza biliară focală sau multilobulară. În ceea ce privește diagnosticul bolii hepatobiliare nu există un standard de aur, aceasta investigandu-se clinic prin palparea unei hepato și/sau splenomegalii și paraclinic – ecografie abdominală, dozarea transaminazelor, gamma-glutamiltransferaza (GGT), bilirubina, fosfataza alcalină și a timpilor de coagulare. Se recomandă efectuarea anuală a screeningului pentru boala hepatobiliară la pacienții cu FC (1,6,7).

Steatoza este cea mai comună complicație la acești pacienți, preznetându-se clinic cu hepatomegalie, la ecografia abdominală țesutul hepatic apare hiperecogen, iar transaminazele pot fi crescute. **Ciroza** reprezintă o afectare ireversibilă a ficatului ce în evoluție determină icter, coagulopatie, ascită și dezvoltarea hipertensiunii portale. **Hipertensiunea portală** este adesea însoțită de splenomegalie și trombocitopenie, precum și de risc de sângerare din varicele esofagiene. Evoluția clinică a bolii hepatice asociate fibrozei chistice este foarte variabilă, dar odată ce se dezvoltă ciroza și hipertensiunea portală, există o tendință de progresie lentă a bolii (6,8,9).

Managementul pacienților cu boală hepatică asociată FC include următoarele măsuri (1,6,7,9–11):

- Administrarea de acid ursodeoxicolic care crește fluxul de bilă și are efect citoprotector, dar și antiinflamator direct. Este bine tolerat, principalul efect secundar fiind diareea, caz în care doza trebuie redusă. Acesta poate inversa markerii bolii hepatice în CF, dar nu este clar dacă poate întârzia sau inversa fibroza.
- Administrarea vitaminei K în cazul constatării unui timp de protrombină prelungit. Dacă timpul de protrombină se corectează, se continuă cu vitamina K administrată oral, zilnic. Ocazional, pot fi necesare doze intravenoase unice.
- O atenție deosebită trebuie acordată monitorizării și optimizării nutriției la acești pacienți, deoarece malabsorbția grăsimilor poate fi amplificată în BHFC din cauza efectelor cumulative ale insuficienței pancreatice și fluxului biliar anormal, fiind necesară administrarea unor cantități crescute de acizi grași esențiali, un aport proteic de 2 g/kg/zi la adulți; pacienții care nu reușesc să atingă un aport caloric adecvat pe cale orală pot necesita alimentare prin sondă nazo-gastrică.
- Enzimele pancreatice trebuie dozate corespunzător, iar nivelurile de vitamine liposolubile (A, D, E, K) trebuie monitorizate atent și suplimentate, după caz.
- Toți pacienții cu BHFC trebuie să fie complet vaccinați împotriva hepatitei A și B.
- Trebuie să evite consumul de alcool și medicamente hepatotoxice (de exemplu - acidul fusidic, minociclina, rifampicina, itraconazol, voriconazol etc) pe cât posibil.
- Evitarea aspirinei și a AINS la cei cu ciroză documentată.
- Profilaxia hemoragiei variceale la pacienții care au prezentat un episod de sângerare, prin ligatura endoscopică repetată sau scleroterapia varicelor esofagiene pentru a reduce riscul de sângerare recurentă.
- Transplantul hepatic ar trebui luat în considerare la pacienții cu FC și boală hepatică asociată cu oricare dintre următoarele: disfuncție sintetică – coagulopatie, hipoalbuminemie; decompensarea bolii hepatice – encefalopatie hepatică, ascită persistentă; complicații recurente ale hipertensiunii portale – hemoragii repetate de la nivelul varicelor esofagiene.

3. Sindromul de obstrucție intestinală distală (SOID)

SOID se caracterizează printr-o masă fecală în regiunea ileocecală, durere sau distensie abdominală și vărsături bilioase. Poate apărea la pacienții cu fibroză chistică de orice vârstă, dar totuși este mai frecvent la adulți, fiind întâlnit la 16–21% dintre acești pacienți. Fiziopatologia SOID nu este pe deplin înțeleasă, însă printre factorii de risc implicați în apariția acestei coplicații se numără deshidratarea, utilizarea inadecvată a preparatelor de substituție a enzimelor pancreatice, creșterea vâscozității mucusului intestinal, alterarea motilității intestinale și a pH-lui, disfuncția neuromusculară enterică, hipertrofia musculară, malabsorbția de grăsimi sau istoricu anterior de ileus meconial. Peste 90% dintre pacienții cu SOID prezintă și insuficiență pancreatică (1,6,7).

Managementul SOID diferă în funcție de complexitatea obstrucției intestinale. În SOID complet este necesară spitalizarea și rehidratarea intravenoasă, în timp ce pacienții cu SOID incomplet răspund la rehidratare orală combinată cu ulei mineral sau preparate de polietilen glicol (6,12,13).

Managementul în **faza acută** presupune (6,13):

- administrare de **Gastrografin per os** 100 ml în 200-400 ml de apă sau suc, asociat cu hidratare corespunzătoare înainte, în timpul și la 3 ore după administrarea acestuia, deoarece este foarte osmotic. Administrarea se poate repeta la 24 de ore dacă nu se obține răspuns după prima administrare.
- administrare de **Gastrorafin rectal**, 2x100 ml/zi este de asemenea eficient.
- **lavaj intestinal cu soluții de electroliți (Kleen Prep)** care poate fi administrată fie oral, fie printr-o sondă nazogastrică la o rată de 0,75 – 1 l/h, până la un volum total de 4-7 litri.
- **colonoscopie cu instilarea de Gastrografin** - 500 ml la o concentrație de 50% se instilează în lumen la locul obstrucției.

Managementul în **faza cronică** presupune (6):

- verificarea dozelor, a complianței și a timpului de administrare a suplimentelor enzimatice.
- asigurarea unui aport adecvat de fibre alimentare.
- administrarea laxativelor poate fi de ajutor, precum lactuloza 2 x 5□20 ml de două sau Movicol.
- în cazul constatării unei malabsorbții se va avea în vedere reducerea preparatelor cu inhibitori de pompă de protoni.

4. Constipația

Constipația este o complicație frecvent îbtâlnită atât la copiii, cât și la adulții cu fibroză chistică, însă aceasta nu trebuie confundată cu SOID asociat malabsorbției de grăsimi.

Managementul constipației presupune asigurarea unui aport adecvat de lichide, a unei diete bogate în fibre, cât și administrarea de lactuloză 2 x 5□20 ml de două sau Movicol. Pacienții adulți care prezintă constipație cronică refractară la masurile menționate anterior trebuie investigați prin CT abdominal și/sau colonoscopie pentru a exclude o neoplazie de tract gastro-intestinal (1,6,12,14).

5. Boala de reflux gastroesofagian

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o complicație frecvent întâlnită la pacienții cu fibroză chistică, manifestandu-se prin regurgitare acidă, arsuri esofegiene, durere retrostenotică, însă pot fi și pacienți asimptomatici. În cazul acestora este necesară măsurarea pH-ului esofagian timp de 24 de ore.

Tratamentul BRGE constă în administrarea de inhibitori ai pompei de protoni sau medicamentele prokinetice, precum Domperidona. Persistența simptomelor în ciuda tratamentului administrat, asociată cu anemie impune efectuarea endoscopiei pentru a exclude prezența unei neoplazii. Pacienții cu FC au o incidență crescută a neoplaziilor de tract gastro-intestinal comparativ cu populația generală (6,8,12,15).

COMPLICAȚII ENDOCRINE

1. Boala osoasă asociată cu FC

Boala osoasă asociată cu fibroza chistică (BOFC) manifestată prin osteoporoză, osteopenie, fracturi, artrite/artopatii reprezintă a patra cea mai comună complicație extrapulmnară. Pierderea țesutului osos începe precoce la acești pacienți, continuând până la vârsta adultă. Se consideră ca aproximativ 50-75% dintre adulții cu FC au densitate minerală osoasă scăzută și rate crescute ale fracturilor (6,7,16).

În patogeneza BOFC sunt implicați numeroși factori, și anume: deficitul de vitamină D și K, insuficiența pancreatică, malnutriția, inactivitatea fizică, efectele hormonilor sexuali, deficitul de insulină, inflamația, utilizarea glucocorticoizilor. BOFC crește riscul de fracturi sau deformări ale scheletului; fracturile costale sau vertebrale sunt cele mai frecvente și se asociază cu deteriorarea funcției pulmonare, clearance pulmonar și tuse ineficiente. De asemenea BOFC severă poate duce la excluderea de la transplantul pulmonar (6,16–18).

Prevenția BOFC se poate face prin aplicarea următoarelor măsuri tuturor pacienților cu FC, cu scopul de a reduce la minim riscul de instalare a acestei complicații. Aceste măsuri sunt reprezentate de:

- Optimizarea aportului de calciu, vitamina D și vitamina K, cu menținera unor niveluri plasmatice în limite normale;
- Gestionare nutrițională corespunzătoare;
- Monitorizarea și tratamentul pubertății întârziate. Adolescenților cu pubertate întârziată și niveluri hormonale persistent scăzute li se vor administra hormoni gonadali pentru a optimiza acumularea masei osoase, însă aceste recomandări trebuie făcute de un endocrinolog cu experiență.
- Efectuarea de exerciții fizice, inclusiv efort fizic cu greutăți;
- Evitarea fumatului, a consumului excesiv de alcool și de cofeină;
- Utilizarea celor mai mici doze eficiente de corticosteroizi (6,16,17).

De importanță majoră este screeningul pentru BOFC în rândul acestor pacienți. Trebuie efectuate scanări osoase la copiii cu vârsta peste 8 ani dacă au sub 90% din greutatea corporală ideală, FEV_1 sub 50%, glucocorticozi $\geq$ 5 mg/zi timp de $\geq$ 90 de zile pe an, pubertate întârziată sau antecedente de fracturi (6).

Principala terapie farmacologică utilizată la pacienții cu BOFC este reprezentată de bisfosfonați, aceștia fiind antiresorbtivi care au rolul de a crește densitatea minerală osoasă

prin reducerea activității osteoclastelor. Aceştia sunt folosiți la pacienții cu osteoporoză sau osteogeneză imperfectă, reducând riscul de fracturi. Totuși sunt necesare studii prospective și pe perioade mai îndelungate pentru a evalua efectele benefice ale acestor agenți terapeutici. Având în vedere efectele secundare semnificative ale bisfosfonaților, decizia administrării lor trebuie luată cu prudență (7).

2. Diabetul zaharat asociat FC

Diabetul zaharat asociat fibrozei chistice (DZFC) reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații întâlnite la acești pacienți, prevalența bolii crescând odată cu îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu FC. Astfel aproximativ 20% dintre adolescenții cu FC sunt diagnosticați cu DZFC, respectiv 40 – 50% dintre adulții cu FC prezintă această afecțiune. DZFC se caracterizează atât printr-o secreție de insulină alterată, cât și printr-o rezistență periferică la insulină, evenimente patologice secundare deteriorării pancreatice progresive, acest tip de diabet fiind unul distinct, cu caracteristici atât ale DZ de tip 1, cât și ale DZ de tip 2 (6,19).

Dezvoltarea acestei complicații la pacienții cu FC este asociată cu declinul funcției pulmonare, a stării nutriționale, cât și cu o speranță de viață redusă. Din aceste motive gestionarea corespunzătoare a DZFC reprezintă un aspect important în managementul pacienților cu FC, ghidurile internaționale recomandând screening-ul sistematic la toate persoanele diagnosticate cu FC. Screening-ul trebuie început până la vârsta de 10 ani la toți pacienții cu FC care nu au DZFC. Principala metodă de testare este reprezentată de testul oral de toleranță la glucoză (TTGO), acesta fiind cel mai specific și sensibil instrument pentru diagnosticarea DZFC; în monitorizarea și diagnosticul bolii, asociat TTGO este de utilitate dozarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c), măsurarea glicemiei à jeun, determinarea nivelului plasmatic al glicemiei (6,8,20,21).

Managementul DZFC necesită o abordare complexă, diagnosticul timpuriu și administrarea tratamentului reducând rata complicațiilor secundare.

- Deficitul de insulină este caracteristica patologică primară a DZFC și, prin urmare, **terapia de substituție a insulinei** este tratamentul medical recomandat.
- Stabilirea preparatelor și a dozelor de insulină se stabilește în colaborare cu diabetologi și dieteticieni specializați în gestionarea pacienților cu FC.
- Se utilizează insulină cu acțiune rapidă (cum ar fi Novorapid) și insulină cu acțiune lungă (Levemir) cu scopul de a controla valorile glicemice cât mai bine.
- Dozele de insulină rapidă se ajustează în funcție de nivelul glicemiei după masă, iar dozele de insulină cu acțiune lungă se ajustează în funcție de glicemia à jeun.
- În cursul unor exacerbări infecțioase acute sau când se utilizează corticosteroizi este necesară ajustarea dozelor de insulină, prin creșterea dozelor; monitorizarea atentă a nivelurilor glicemice este obligatorie pentru a evita instalarea unei hipoglicemii, deoarece necesarul crescut de insulină se modifică odată cu remiterea afecțiunii acute.
- Gestionarea nutrițională poate ghida insulinoterapia; utilizarea calculării carbohidraților și a raportului insulină/carbohidrați poate ajuta la optimizarea controlului glicemic.

- Scopul principal al managementului nutrițional în DZFC este de a atinge și menține un statut nutrițional și glicemic optim, precum și de a preveni hiperglicemia, hipoglicemia, cât și riscurile acute și pe termen lung asociate cu un control slab al diabetului.
- La pacienții cu DZFC nu se recomandă restricție dietetică pentru a controla nivelul glicemic, deoarece o nutriție adecvată este esențială pentru menținerea masei corporale și a funcției pulmonare; așadar, glicemia trebuie controlată prin ajustarea terapiei cu insulină în funcție de necesarul de aport, ci nu prin restricția caloriilor.
- Se recomandă ca pacienții cu DAFC să facă efort fizic aerobic moderat pentru mai mult de 150 minute/săptămână.
- Monitorizarea acestor pacienți trebuie efectuată la intervale de 3 luni în cadrul unor echipe multidisciplinare, cu experiență în diabet și fibroză chistică (6,7,21,22).

3. Fertilitatea

Aproximativ 95% dintre bărbații cu fibroză chistică sunt infertili din cauza azoospermiei obstructive cauzate de absența bilaterală congenitală a canalelor deferente; de asemenea veziculele seminale sunt atrofice sau absente. Aceștia prezintă un grad de infertilitate indiferent de obstrucție, dar există spermatogeneză activă, motiv pentru care toți bărbații trebuie consiliați cu privire la potențialul lor de fertilitate înainte de a se considera infertili (6,23).

Având în vedere că adesea pacienții confundă infertilitatea cu impotența, este important să fie informați că aceste situații nu sunt același lucru și că performanța sexuală nu este afectată, deși volumul ejaculării poate fi redus. Contracepția trebuie încurajată în rândul bărbaților cu FC, acest lucru având și beneficiul ”sexului sigur”. Totuși sunt bărbați care la vârsta adultă își doresc să își întemeieze o familie, iar aceștia trebuie informați cu privire la tehnicile de aspirație microchirurgicală a spermatozoizilor epididimari și injectarea intracitoplasmatică a acestora, metode ce le pot oferii șansa de a avea copii (6,7).

Majoritatea femeilor cu FC sunt fertile, însă aproximativ 35% dintre acestea se pot confrunta cu subfertilitate sau infertilitate. Așadar, și în cazul lor contracepția trebuie încurajată, iar protecția împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală se poate face prin utilizarea prezervativului. În ceea ce privește contraceptivele orale, femeile cu FC trebuie informate despre reducerea eficacității acestora în cazul utilizării cu anumite antibiotice din cursul unor infecții acute. Îmbunătățirea supraviețuirii și tehnologiile de reproducere asistată au dus la o creștere a numărului de sarcini în ultimii ani (6,23,24).

Planificarea familială ar trebui să includă discuții din timp cu echipa medicală și cu specialistul în genetică care monitorizează pacientul, pentru a asigura o bună pregătire înainte de concepție și de naștere. Este importantă menținerea tratamentelor și a regimurilor de îngrijire și după venirea copilului acasă. Totodată, trebuie discutate aspecte legate de creșterea copilului, sprijinul necesar pe măsură ce starea de sănătate a părintelui se deteriorează și, în final, modul de gestionare a situației în cazul decesului acestuia. (6).

Listă abrevieri

IPE -Insuficiență pancreatică exocrină
FC – Fibroză Chistică
IP – Insuficiență pancreatică
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
TEPS - terapia de substituție a enzimelor pancreatice
BHFC - Boala hepatică și hepatobiliară asociată FC
AINS – Antiinflamatoarele nesteroidiene
SOID - Sindromul de obstrucție intestinală distală
BRGE - Boala de reflux gastroesofagian
BOFC - Boala osoasă asociată cu fibroza chistică
FEV1 – Forced Expiratory Volume in 1 second
DZFC - Diabetul zaharat asociat fibrozei chistice
TTGO - Testul oral de toleranță la glucoză
HbA1c – Hemoglobina glicozilata

Bibliografie:

1. Alexander S, Alshafi K, Anderson A-K, Balfour-Lynn I, Bentley S, Buchdahl R, et al. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2013; Available from: www.rbht.nhs.uk/childrencf
2. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(5):475–82.
3. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. Respir Care. 2020;65(2):233–51.
4. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2017;16:S70–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011
5. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. BMC Med. 2017;15(1):1–8.
6. Diana Bilton, Nick Simmonds, Khin Gyi, Margaret Hodson, Su Madge, Milly Dack, Alan Peres, Linda Thrift, Susan Talbot, Penny Agent, Helen Parrot, Gemma Morgan, Kate Rowland□Jones, Jane Wood, Anne□Marie Doyle, Elaine Bowman, Mami Harrison, Keith Thompson BS. Care of adults with cystic fibrosis 2013. R Brompt Haref Found. 2013;
7. Features K. Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. 2015.
8. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of Cystic Fibrosis. Handbook of Cystic Fibrosis. 2016.
9. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. Prz Gastroenterol. 2014;9(3):136–41.
10. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(9).
11. Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA, Ooi CY, et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. J Cyst Fibros [Internet]. 2022;21(2):220–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.03.014
12. Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, Couper R, Gaskin KJ, Oliver M. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(7):1344–55.
13. Averill S, Lubner MG, Menias CO, Bhalla S, Mellnick VM, Kennedy TA, et al. Multisystem imaging findings of cystic fibrosis in adults: Recognizing typical and atypical patterns of disease. Am J Roentgenol. 2017;209(1):3–18.
14. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2013;11(4):333–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.006
15. Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. J Cyst Fibros [Internet]. 2017;16:S2–13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.007

16. Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. J Cyst Fibros [Internet]. 2019;18:S56–65. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.017
17. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: Insights into a growing problem. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(6):547–52.
18. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A Roadmap to the Brittle Bones of Cystic Fibrosis. J Osteoporos. 2011;2011:1–10.
19. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2019;18:S3–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.016
20. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros [Internet]. 2018;17(2):153–78. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006
21. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12):2697–708.
22. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2014;15(SUPPL.20):65–76.
23. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013;25(3):167–72.
24. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, Cohen-Cymberknoh M. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. Chest [Internet]. 2021;160(6):2051–60. Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.024

12. AEROSOLOTERAPIA ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Adina Magdalena Țurcanu, Cristi Cojocaru

Aerosoloterapia în fibroza chistică

Administrarea medicamentelor pe cale inhalatorie a apărut în urmă cu peste 4000 de ani în India, în timpul invaziei lui Alexandru cel Mare, când s-a observat că fumatul de *Datura stramonium* (cu efect anticolinergic) producea ameliorarea simptomelor respiratorii. Utilizarea termenului ”nebula” datează din 1872 iar în anii 1940-1950 au apărut primele medicamente pentru astm pe bază de epinefrină injectabilă și aminofilină. Ulterior epinefrina a fost utilizată și pe cale inhalatorie.

Astăzi, pe baza cunoașterii proprietăților mucoasei respiratorii și a dinamicii aerului prin căile respiratorii, precum și datorită identificării a numeroase substanțe active capabile să exercite efecte diverse la acest nivel, administrarea inhalatorie a medicamentelor cunoaște o răspândire remarcabilă. Nu trebuie să neglijăm și că tehnologiile prin care aceste medicamente ajung la nivelul căilor aeriene sunt deosebit de complexe asigurând astăzi o bună distribuție pulmonară chiar și la pacienții cu fluxuri inspiratorii foarte scăzute. Ne așteptăm ca, în viitor, să se dezvolte noi tehnologii, bazate în special pe cea a nanoparticulelor, care să îmbunătățească eficacitatea eliberării substanței active la nivelul receptorilor din arborele bronșic, ocolind mecanismele de apărare și eliminare ale particulelor inhalate, concomitent cu reducerea efectelor secundare. De asemenea, cercetările actuale se orientează și pe obținerea de noi molecule care vor crește opțiunile terapeutice la bolnavii cu afecțiuni respiratorii.

Administrarea de medicamente la cale inhalatorie este promovată de următoarele avantaje:

a. Atingerea unor concentrații pulmonare superioare și adecvate comparativ cu cele obținute în administrare sistemică (ex. alfa-dornază);
b. Riscul de apariție al toxicității sistemice semnificative după administrarea sistemică (ex. aminoglicozide);
c. Biodisponibilitatea orală redusă (ex. surfactantul pulmonar);
d. Obținerea unui efect bronhodilatator rapid, eficient, la doze reduse comparativ cu cele necesare în administrarea sistemică (ex. salbutamol);
e. Doze mai mici în comparație cu cele necesare în administrare sistemică ce nu ar fi viabile din punct de vedere economic (ex. terapii genice).

1. Proprietăți necesare ale medicatiei inhalatorii

Pentru ca substanțele administrate pe cale inhalatorie să ajungă la nivelul căilor aeriene mici trebuie să depășească o serie de bariere fizice și imunologice care au rolul de a proteja aparatul respirator. Particulele prea mari (peste 10 μm) sunt predispuse la a fi reținute la nivelul căilor aeriene mari, înglobate în mucusul de la suprafața acestora și eliminate odată cu acesta (1). Particulele mici (sub 1 μm) trec prin membrana alveolo-capilară și ajung în sânge. De asemenea, la nivelul alveolelor pulmonare particulele inhalate sunt rapid fagocitate de macrofagele de la acest nivel. Gravitația influențează distribuția particulelor inhalate, precum și velocitatea curentului de aer și tensiunea superficială a

particulelor. Proprietăți ca liposolubilitatea, starea în care se găsește medicamentul administrat (cristalin, amorf sau solubilizat), proprietățile higroscopice, vâscozitatea, tensiunea superficială sunt, de asemenea, determinante în acțiunea terapeutică. Deoarece nu toate particulele formate prin aerosolizare au dimensiuni similare, pentru o caracterizare standardizata se utilizează noțiunea de diametru aerodinamic median al masei (MMAD - mass median aerodynamic diameter).

Au fost identificate următoarele proprietăți esențiale ale medicației inhalatorii:

a. Retenția la nivel pulmonar;
b. Eficacitate ridicată la doze mici administrate;
c. Biodisponibilitate orală redusă;
d. Permeabilitate scăzută prin membrana alveolo-capilară.

2. Factori care influențează eficacitatea medicamentelor inhalatorii

Așa cum s-a menționat mai sus, mecanismele de protecție ale căilor respiratorii acționează în sensul reducerii cantității de particule inhalate și al eliminării precoce. In afara mecanismelor de protecție, care sunt prezentate pe larg în literatura de specialitate, o serie de particularități legate de tipul de respirație, patologie, sau dispozitivele de inhalare utilizate trebuie avute în vedere. Pacienții cu fibroză chistică prezintă particularități la nivelul arborelui bronșic iar administrarea medicației administrată sub formă de aerosoli împreună cu tehnicile de eliminare a secrețiilor, durează zilnic cel puțin 2 ore.

Tipul respirației poate modifica semnificativ retenția de substanțe administrate sub formă de aerosoli (2):

- Retenția este de 2 ori mai mare la 7 respirații/minut față de 21 de respirații/minut;
- Respirația orală permite o retenție a medicamentelor de 4 ori mai mare comparativ cu cea nazală. Respirația nazală favorizează filtrarea particulelor inhalate și depunerea mai mare în căile aeriene superioare;
- Volumul curent este direct proporțional cu retenția intrapulmonară;
- Apneea post-inspir crește retenția cu 20-60%.

Temperatura și umiditatea:

- La temperaturi mai mici de 36-37˚C este favorizată penetrarea mai profundă în arborele bronșic;
- Mediul uscat permite avansarea moleculelor inhalate spre căile aeriene mai mici.

3. Tipuri de nebulizatoare

Administrarea medicației inhalatorii este posibilă prin utilizarea unei mari diversități de dispozitive, care pot fi clasificate în: dispozitive presurizate (pMDIs – pressurized metered dose inhalers), dispozitive cu pulbere uscată (DPIs - dry powder inhalers), dispozitive cu pulverizare fină (soft-mist) și nebulizatoare. Deși în ultimii ani progresele în aceste terapii au condus la realizarea de diverse variante de inhalatoare precum și de variate molecule ce pot fi administrate prin aceste dispozitive, pacienții cu fibroză chistică beneficiază preponderent de medicația administrată prin nebulizare.

Există trei tipuri de nebulizatoare (3,4):

- Cu jet – utilizează compresoare cu gaz care generează particule fine. Acest tip de nebulizare este compatibilă cu respirația de repaus și nu necesită efort din partea

pacientului. Este utilă atât la copii cât și la pacienții inconștienți sau geriatrici. Durata unei ședințe este mai mare, de obicei nu sunt portabile, sunt zgomotoase și există risc de contaminare a soluției/ sistemului de aerosolizare. Astfel de sisteme utilizează gaz comprimat iar soluțiile sau suspensiile administrate vor elibera aerosoli cu diametrul sub 5 µm. Datorită aderării soluției la pereții tubulaturii și camerei de nebulizare, o parte din cantitatea de medicament se pierde. Pentru a reduce acest neajuns, unele dispozitive sunt realizate astfel încât livrarea de aerosoli se realizează numai în timpul inspirației. Datorită acestor proprietăți, nebulizatoarele cu jet pot fi utilizate pentru livrarea de antibiotice, terapii genice sau substanțe încorporate în liposomi;

- Ultrasonic – generează aerosoli prin vibrații cu frecvență înaltă (1,6-3 MHz). Vibrațiile mecanice sunt produse de un transductor piezoelectric, sunt transferate soluției terapeutice și se generează aerosoli datorită ruperii legăturilor dintre molecule. Particulele generate au dimensiuni mai mari comparativ cu cele produse de nebulizatoarele cu jet (1-6 µm). Atât rata de generare a aerosolilor cât și dimensiunea particulelor pot fi modificate. Velocitatea jetului de particule aerosolizate și depunerea pulmonară sunt superioare dar vibrația moleculară se însoțește de eliberare de căldură ceea ce contraindică utilizarea de molecule termosensibile cum ar fi structurile proteice. Un alt neajuns este reprezentat de riscul de accentuare al hipoxiei datorită scăderii presiunii partiale a oxigenului în arborele respirator;
- Cu membrană vibrantă – lichidul traversează o membrană fină ceea ce determină formarea de aerosoli. Sunt bazate pe vibrația unei membrane cu mii de micropori de formă conică cu diametru de 3 µm diametru (116 kHz). Diametrul porilor poate fi modificat în funcție de medicația administrată. Prin trecerea forțată a lichidelor prin acești pori se produc particulele cele mai fine. Aceste dispozitive sunt mai scumpe și necesită o întreținere regulată, însă sunt mai versatile și mai complexe din punct de vedere constructiv.

Alegerea tipului de nebulizator este deci importantă pentru obținerea efectelor terapeutice dorite, în concordanță cu tipul de substanțe aerosolizate și cu patologia de bază. Principalii parametri de evaluare a eficienței nebulizatoarelor sunt: depunerea pulmonară, rata de eliberare a substanței active, cantitatea și omogenitatea substanței eliberate.

4. Medicamente administrate pe cale inhalatorie în fibroza chistică

4.1. Alfa-dornaza

Alfa dornaza, o DN-ază recombinantă umană obținută prin inginerie genetică, este o enzimă care degradează ADN-ul extracelular prezent în secrețiile vâscoase purulente acumulate în căile respiratorii ale pacienților cu fibroză chistică. Aceste secreții, bogate în ADN eliberat de leucocitele distruse în timpul infecțiilor, contribuie la obstrucția bronșică, la reducerea funcției pulmonare și la exacerbarea infecțiilor respiratorii. Administrarea prin nebulizare a preparatului alfa dornaza 2500 U/2,5 ml are efect mucolitic demonstrat, reducând vâscozitatea secrețiilor și facilitând eliminarea lor, fiind indicată ca terapie de primă intenție în cazurile de fibroză chistică cu afectare pulmonară. Se recomandă evitarea utilizării nebulizatoarelor cu ultrasunete, deoarece acestea pot inactiva substanța activă.

Se recomandă nebulizatoarele cu vibrații de înaltă frecvență sau cu jet conectate la un compresor cu aer comprimat. Administrarea acestui medicament este de o ampulă inahaltor pe zi, dar majoritatea clinicienilor recomandă două administrări pe zi atunci când valoarea FEV1 este sub 30%. La pacienții cu FEV1> 40% din prezis s-a demonstrat că administrarea zilnică reduce riscul de infecții respiratorii care necesită antibioticoterapie injectabilă. Un studiu retrospectiv, la nivel de populație pediatrică înregistrată în Registrul de Fibroză Chistică, care a inclus 13684 pacienți, a arătat o scădere a FEV1 cu 2,3% valoare prezisă la 2 ani de monitorizare în lotul care nu a primit tratament inhalator cu alfa dornază, comparativ cu un beneficiu de 2,5% în lotul cu medicație (5).

Alfa dornaza necesită admistrare separată față de alte medicamente și este indicată a fi utilizată la distanță de minim 15 minute de admistrarea salbutamol sau levabuterol inhalator pentru eficiență maximă a efectului mucolitic și clearance-ul mucociliar în prezența tratamentului bronhodilatator. Medicația inhalatorie beta 2 agonistă de lungă durată și cea anticolinergică pot face parte din tratamentul inhalator atunci când este indicat acest lucru, cu mențiunea că asocierea corticoterapiei inhalatorii poate favoriza colonizarea cu diverși germeni, în special fungi. Studii recente nu arată un beneficiu semnificativ atunci când se optează pentru utilizarea unui medicament din aceste două clase.

În timpul răspunsului inflamator local, numeroase neutrofile se distrug și eliberează ADN din interiorul lor, ceea ce face ca secrețiile bronșice să devină mai groase și mai greu de eliminat. Acest lucru afectează mecanismul natural de curățare a căilor respiratorii la pacienții cu fibroză chistică. Studiile clinice au arătat că, deși tratamentul pe termen lung cu alfa-dornază ajută la fluidizarea secrețiilor și la îmbunătățirea funcției pulmonare, procentul de neutrofile din lavajul bronhoalveolar nu se modifică, ceea ce sugerează că enzima nu are un efect antiinflamator direct. De asemenea, concentrația IL-8 și activitatea elastazei s-a dovedit a fi constantă, ceea ce denotă efectul benefic asupra inflamației căilor aeriene (6).

Administrarea alfa dornazei la pacienții cu vârsta peste 6 ani duce la scăderea numărului de exacerbări infecțioase. Rezultatele unui studiu publicat în 2006 identifică o prevalență de 30% a culturilor pozitive pentru *Staphylococcus aureus* la pacienții fără tratament comparativ cu 16% în lotul tratat (7).

La pacienții cu fibroză chistică nivelul oxidului nitric în aerul expirat este scăzut datorită afectării retenției și metabolizării sale. Ameliorarea funcției pulmonare sub tratamentul cu alfa dornază a putut fi corelată cu creșterea valorilor oxidului nitric în comparație cu lotul martor. În consecință, acesta ar putea reprezenta o modalitate de evaluare a eficienței terapiilor inhalatorii cu efect mucolitic în fibroza chistică (8).

În prezent nu se cunoște complet modul de acțiune al alfa dornazei mai ales la nivelul metabolismului, dar s-a demonstrat o creștere cu 10% a indexului de masă corporală la pacienții pediatrici cu vârsta între doi și șase ani care au primit această terapie inhalatorie (9).

La anumiți pacienți este necesară suplimentarea schemei de medicație mucolitică. În acest caz, se poate recomanda soluție salină hipertonică 3%-7% în 1-4 administrări prin nebulizare pe zi în funcție de gradul de toleranță al pacientului. Scopul acesteia este de a șcinda structura mucusului și de a scădea elasticitatea și vâscozitatea sa, fapt ce determină o eliminare mai ușoară a secrețiilor cu reducerea obstrucției. Aerosolizarea cu soluție hipertonă provoacă apariția mai multor episode de tuse post tratament ceea ce imprimă un

clearance muco-ciliar mai eficient (10). Co-aerosolizarea cu 0,1% hialuronat conduce la o toleranță mai buna în administrare (11).

Din datele existente, soluția salină hipertonă nu are un efect antiinflamator. Analiza citokinelor proinflamatorii IL-8, IL-6, IL-10 și a factorului de necroză tumorală alfa din sputa pacienților cu fibroză chistică efectuată la intervale diferite chiar și la 48 saptămani de la inițierea tratamentului nu a identificat diferențe semnificative față de lotul de control (12). Totuși, unul din efectele benefice arată o creștere a anumitor agenți cu rol protector în stresul oxidativ de la nivelul căilor respiratorii (13).

4.2. Manitolul

Manitolul, un agent osmotic cu greutate moleculară mare, a fost propus ca terapie adjuvantă. Principala sa propietate fiind de hidratare și secundar de îmbunătățire a clearance-ului muco-ciliar. Se pare că o cură scurtă de două săptămâni poate duce la o creștere a parametrului FEV1, dar sunt necesare studii ulterioare (14).

Inițirea tratamentului antibiotic inhalator necesită demonstarea colonizării și infecției cornice cu Pseudomonas aeruginosa, cel mai frecvent considerată a fi evidențiată prin două culturi succesive din spute diferite care să izoleze Pseudomonas aeruginosa la pacientul cu fibroză chistică.

4.3. Colistimetatul de sodiu

Una dintre opțiunile terapeutice utilizate în tratamentul infecției cornice cu Pseudomonas aeruginosa este colistimetatul de sodiu 125 mg (echivalent 1662500 UI) care poate fi recomandat copiilor peste 6 ani și adulților în administrare de o capsulă inhalator de doua ori pe zi (la interval de 12 ore) prin inhalatorul de pulbere Turbospin. Se va administra dupa terapia bronhodilatatoare, fizioterapie respiratorie și alte medicamente cu administrare inhalatorie. Cele mai frecvente efecte adverse include tuse, dispnee si disfonie. Efectele secundare observate în cadrul unui studiu desfășurat pe o perioadă de cinci ani au fost similare cu cele descrise în alte terapii antibiotice inhalatorii și se referă la creșterea enzimelor hepatice, osteopenie și cresterea glicemiilor (15). De asemenea, trialul clinic de fază III FREEDOM care analizează administrarea colistimemtatului de sodiu 125 mg prin dispozitivul Turbospin plasează acest medicament ca fiind similar cu tobramicina inhalator din punct de vedere a ușurinței utilizării, toleranță, calitatea vieții, farmacocinetică și analiza parametrului FEV1 (16).

4.4. Tobramicina

O altă opțiune este tobramicina 300 mg/5ml soluîie de inhalare prin nebulizare, o fiolă la interval de 12h timp de 28 zile cu pauză alte 28 zile. De asemenea, și acest medicament poate fi utilizat la copii de 6 ani și adulți. Conform indicațiilor producatorului nebulizatorul LC PLUS (fabricat de PARI GmbH) este potrivit pentru utilizarea preparatului Tobi. Efectele secundare cele mai frecvente pot include tuse si disfonie și în unele cazuri afectarea auzului (primul semn fiind prezența acufenelor).

Analiza post-hoc a trialului EAGER în care se analizează efectul tobramicinei inhalatorii sub formă de pulbere comparativ cu soluție la pacienții cu fibroză chistică cu FEV1 sub 50% demonstrează o creștere a funcției pulmonare care se menține până în

săptămâna 20 a studiului pentru ambele forme de condiționare a medicamenului. Se menționează o îmbunătățire mai semnificativă în lotul pacienților care au primit tobramicina sub formă de pudră inhalatorie față de lotul martor (17).

Anumite scheme terapeutice includ alternarea lunară între colistimetatul de sodiu și tobramicină inhalator până la negativarea culturilor, indicația putând fi prelungită ulterior în funcție de decizia medicului curant. Izolarea ulterioară, dupa o perioada de timp de la finalizarea tratamentului antibiotic inhalator, a germenului Pseudomonas aeruginosa în spută, permite reluarea schemei terapeutice în una dintre cele trei variante: colistimetatul de sodiu lunar, tobramicina 300 mg/5ml nebulizare 28 zile cu pauză 28 zile sau alternanța lunară între cele două preparate.

4.5. Aztreonam

Aztreonam 75 mg soluție pentru aerosoli cu administrare de trei ori pe zi se poate recomanda la pacinetii cu fibroză chistică cu colonizare și infecție cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*. Spre deosebire de forma cu administrare intravenoasă, nu conține L-arginina și nu determină inflamație la nivelul căilor aeriene. Rezultatele unor studii recente arată creșterea intervalului de timp până la necesitatea administrarii altor antibiotice anti-pseudomonas, îmbunătățirea simptomatologiei, creșterea FEV1 și scăderea densității bacteriene în spută (18). Aceste rezultate sunt parțial susținute de un studiu de fază II din 2009 care menționează o creștere modestă a funcției pulmonare dar fară un impact deosebit asupra simptomatologiei respiratorii (19,25).

4.6. Levofloxacina

Levofloxacina soluție 240 mg cu administrare de două ori pe zi poate fi considerată o altă opțiune. Rezultatele unui studiu publicat în 2010 menționează superioritatea acesteia față de aztreonam și aminoglicozide, cu o potență superioară în ceea ce privește activitatea sa bactericidă și distrugerea biofilmului P. Aeruginosa (20). Administrarea soluției de levofloxacina 240 mg timp de 28 zile la interval de 12 ore duce la creșterea FEV 1 cu până la 8,7% în comparație cu placebo (21), dar administrarea zilnică comparativ cu administrarea tobramiciniei nu identifică o modificare semnificativă a funcției pulmonare între cele două loturi. Totuși, se pare că administrarea sa a dus la un timp mai îndelungat până la necesitatea administrării unei alte forme de antibiotic pe cale sistemică (22,25).

4.7. Amikacina

Amikacina sub formă de soluție lipozomală pentru nebulizare 590 mg o dată pe zi conține 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine și colesterol, având o structură similară cu a surfactantului pulmonar. Datorită acestei particularități, penetrarea în spută și în biofilmul bacterian este mult mai eficientă, iar utilitatea ei poate fi extinsă și în studiul eficienței asupra altor microorganisme patogene la pacienții cu fibroză chistică (23,25).

Administrarea antibioticelor inhalatorii poate conduce la apariția rezistențelor având în vedere capacitatea *Pseudomonas aeruginosa* de a dezvolta frecvent mutații. Acest aspect este de multe ori favorizat de concentrații suboptimale de antibiotice în zone pulmonare neventilate corespunzator datorită secrețiilor dense sau a atelectaziilor existente (24,25). Examenele bacteriologice seriate ale sputei sunt o necesitate la pacienții cu fibroză chistică

pentru a identifica eventualele tulpini rezistente la diverse antibiotice și a putea adapta eficient tratamentul medicamentos. Sunt frecvente cazurile în care se pot izola două tulpini de Pseudomoas aeruginosa cu sensibilitate diferită la antibiotic la același pacient, fapt ce impune o atenție deosebita în decizia terapeutică și momentul inițierii tratamentului antibiotic atât în ceea ce privește episodul de exacerbare cât și tratamentul inhalator antibiotic.

Scopul tratamentului inhalator în fibroza chistică este decongestionarea cailor respiratorii de secrețiile aderente și vâscoase prin mecanisme mucolitice și de reducere a colonizării bacteriene care accentuează inflamația cronică conducand prin acțiunea lor sinergică la îmbunătățirea funcției pulmonare și creșterea calității vieții pacienților. Modul de prescrie a medicației trebuie individualizat în funcție de pacient și se va lua în calcul analizele bacteriologice seriate ale sputei, funcția pulmonară și aspectul imagistic care descrie prezența și răspândirea bronșiectaziilor. Monitorizarea pacientului cu fibroză chistică în dinamică va conduce la modificări periodice în schema de tratament în funcție de necesitate.

Administrarea prin aerosoli permite obținerea unei concentrații locale ridicate la nivelul căilor respiratorii, cu efecte sistemice reduse și risc scăzut de ototoxicitate comparativ cu administrarea intravenoasă. În terapia pacienților cu fibroză chistică, această cale este preferată pentru acțiunea sa locală eficientă, iar profilaxia cu N-acetilcisteină (ACC) contribuie la fluidificarea secrețiilor bronșice și la menținerea funcției pulmonare prin efectul său mucolitic și antioxidant.

Listă abrevieri

MMAD – mass median aerodynamic diameter
pMDI – pressurized metered dose inhalers
DPI – dry powder inhalers
FEV1 – forced expiratory volume in 1 second
IL – interleukină

Bibliografie

1. N Collins et al. Nebulizer therapy in cystic fibrosis: An overview. *J R Soc Med*. 2009;102(1);11-7.
2. N R Labiris et al. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):588-99.
3. S. Peng et al. Nano-Formulations for Pulmonary Delivery: Past, Present, and Future Perspectives. *Pharmaceutics.* 2024; *16*(2), 161.
4. S Andreson et al. Inhaled Medicines: Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev*. 2022,;74 (1) 48-118.
5. ME Hodson et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: A report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;6(5):427-432.
6. K. Paul et al. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;169(6):719-725.
7. B. Frederiksen, T. Pressler et al. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2006; 95:1070-1074
8. Hartmut Grasemann et al. Dornase alpha and exhaled NO in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol. 2004;38(5):*379-385.

9. R. Padman, L.N. Werk et al. Association between practice patterns and body mass index percentile in infants and young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2008;7:385-390
10. E.P. Dellon, S. H. Donaldson et al. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1100–1106.
11. P Buonpensiero , F De Gregorio, et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010; 27(11): 870–878.
12. M. R. Elkins, M. Robinson et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis, *N Engl J Med*. 2006; 354(3): 229–240.
13. N. S. Gould, S. Gauthier, et al. Hypertonic saline increases lung epithelial lining fluid glutathione and thiocyanate: two protective CFTR-dependent thiols against oxidative injury. *Respir Res.* 2010;11(1):119.
14. A. Jaques, E. Daviskas et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis, *Chest*. 2008;133(6):1388–1396.
15. S. Kaplan et al. Long-term safety study of colistimethate sodium (Colobreathe®): Findings from the UK Cystic Fibrosis Registry. *J Cyst Fibros*. 2021 Mar;20(2):324-329.
16. Schwarz, C. Colobreathe® for the Treatment of Cystic Fibrosis-Associated Pulmonary Infections. *Pulm Ther* . 2015(1):19–30.
17. R. Chiron et al. Tobramycin powder for inhalation is effective in advanced stage CF lung disease: the EAGER trial. J Cyst Fibros .2014: 13:S57.
18. K.S. McCoy, A.L. Quittner, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178 (9):921-928
19. G.Z. Retsch Bogart, A.L. Quittner, R.L. Gibson, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*2009;135 (5):1223-1232
20. P. King, O. Lomovskaya, D.C. Griffith et al. In vitro pharmacodynamics of levofloxacin and other aerosolized antibiotics under multiple conditions relevant to chronic pulmonary infection in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010:54 (1):143-148.
21. D.E. Geller, P.A. Flume et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183 (11):1510-1516.
22. J.S. Elborn, D.E. Geller *et al.* A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14 (4): 507-514.
23. J. Clancy. Clinical trials of lipid-associated aerosolized amikacin: the Arikace story. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:109-212.
24. L.R. Hoffman, D.A. D'Argenio et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature*. 2005; 436 (7054): 1171-1175.
25. Valerie Waters , Alan Smyth . Cystic fibrosis microbiology: Advances in antimicrobial therapy. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):551-560.

13. MODULATORI CFTR

Camelia Corina Pescaru, Ionela-Roxana Alexandrescu, Norbert Wellmann

Modulatori CFTR

Modulatorii regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) au revoluționat tratamentul fibrozei chistice (FC) abordând direct defectul genetic care determină boala. Studiile clinice au demonstrat că aceste terapii îmbunătățesc semnificativ funcția pulmonară, calitatea vieții persoanelor cu FC și reduc frecvența exacerbărilor pulmonare. Apariția modulatorilor de generație următoare și eforturile de cercetare în curs indică un viitor promițător pentru tratamentul FC, cu potențialul de a îmbunătăți în continuare rezultatele și de a crește speranța de viață pentru cei afectați de boală (1).

Modulatoarele CFTR sunt clasificate în trei categorii principale:

- corectoare
- potențiatoare
- amplificatoare

1. Corectorii sunt o categorie distinctă de modulatori CFTR care facilitează stabilizarea proteinei CFTR, permițând astfel funcționarea corectă a acesteia. Acești modulatori prezintă o eficacitate sporită la pacienții care prezintă mutația F508del, care este cea mai frecventă mutație în FC.

Mecanism de acțiune:

Corectorii abordează defectele de pliere induse de mutații precum F508del, facilitând formarea structurii corecte și traficul proteinei CFTR către suprafața celulei. Acest proces este realizat prin legarea specifică la situsurile desemnate de pe proteina CFTR, sporind astfel stabilitatea acesteia și promovând funcționarea adecvată (2).

2. Potențiatorii CFTR sunt o clasă specializată de modulatori care îmbunătățesc funcționalitatea proteinei CFTR prin optimizarea deschiderii canalelor și a performanței generale. Acești agenți funcționează asigurându-se că poarta proteinei CFTR rămâne deschisă, facilitând un flux mai eficient al ionilor de clorură prin membrana celulară (2).

Mecanismul de acțiune:

Potențiatorii joacă un rol important în abordarea defectelor de gating și conductanță legate de disfuncția CFTR. Prin promovarea și stabilizarea configurației deschise a canalului CFTR, potențiatorii sporesc în mod eficient durata în care canalele CFTR activate situate la suprafața celulei epiteliale rămân funcționale și deschise. Acest mecanism contribuie semnificativ la îmbunătățirea activității și funcției proteinei CFTR.

3. Amplificatoarele reprezintă o categorie unică de modulatori CFTR care vizează și stabilizează în mod specific ARNm CFTR, sporind în același timp traducerea acestuia printr-un proces de co-translație. Spre deosebire de corectori și potențiatori, amplificatoarele folosesc un mecanism distinct de acțiune pentru a aborda defectul genetic subiacent al FC cauzat de mutațiile genei CFTR.

Mecanismul de acțiune:

Amplificatoarele utilizează o abordare exclusivă pentru a viza și a stabiliza în mod specific ARNm CFTR, stimulând simultan procesul de traducere. Acest mecanism distinctiv are ca rezultat niveluri crescute de proteină CFTR și o funcționalitate îmbunătățită. Datorită acestui atribut unic, amplificatoarele sunt foarte promițătoare în colecția aflată în expansiune de modulatori CFTR disponibili pentru tratamentul fibrozei chistice (4).

Amplificatoarele sunt încă în stadiu de dezvoltare și nu au fost aprobate pentru utilizare clinică.

1.1 Potențiator - Ivacaftor

Ivacaftor, un potențiator al regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice (CFTR), a primit aprobarea pentru tratarea FC la persoanele cu vârsta de 6 ani și care prezintă cel puțin o copie a mutației G551D-CFTR. Această mutație specifică este clasificată ca un defect de clasă III, în care proteina CFTR poate ajunge la suprafața celulei, dar prezintă o conductanță compromisă.

Atât investigațiile preclinice, cât și cele clinice au ilustrat eficacitatea ivacaftorului în creșterea activității canalelor CFTR cu mutații de tip gating precum G551D. Această îmbunătățire a fost legată de îmbunătățiri notabile ale funcției pulmonare, indicate de volumul expirator forțat într-o secundă (VEMS), o scădere a exacerbărilor pulmonare și niveluri mai scăzute de clorură din testul sudorii. Cu toate acestea, ivacaftor nu a demonstrat eficacitatea la indivizii cu mutația F508del-CFTR într-o stare homozigotă, care este cea mai frecventă cauză genetică a FC, deoarece această mutație are ca rezultat o anomalie funcțională distinctă (5). Detaliile complete privind criteriile de inițiere, monitorizare și continuare a terapiei sunt prezentate în Protocolul Național de prescriere a modulatorilor CFTR (Anexa 1).

Indicații terapeutice:

În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de peste 6 ani:

- La pacienții cu monoterapie: peste 6 ani și greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică care au o mutație R117H a genei CFTR sau prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R.
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor comprimate, pentru tratamentul pacienților adulți, cu fibroză chistică homozigoți pentru mutația F508del sau heterozigoți pentru mutația F508del și cu una dintre următoarele mutații ale genei CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G și 3849+10kbC→T.
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR (conform RCP).

Dozare și mod de administrare

Mod de prezentare:

Kalydeco 75 mg comprimate filmate

Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Schemele terapeutice de administrare a ivacaftorului, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alți modulatori CFTR, precum și ajustările de doză în funcție de vârstă, greutate, interacțiuni medicamentoase (inhibitori CYP3A) și funcția hepatică sunt detaliate în Anexele 2–4.

G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R

G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R

1.2 Combinații corectoare/potențiatoare

Potențiatorii și corectorii CFTR funcționează prin interacțiunea cu regiuni specifice ale proteinei CFTR. Potențiatorii se leagă de domeniul de reglementare al CFTR, îmbunătățind activitatea de porțire și canal. Corectorii, pe de altă parte, vizează procesarea greșită a proteinelor CFTR, în special a celor cu mutația F508del, prin promovarea plierii și procesării adecvate a acestora (6).

Modulatorii CFTR se administrează pe cale orală, iar pentru o absorbție optimă este esențial ca aceștia să fie administrați împreună cu alimente bogate în grăsimi.

Administrarea concomitentă cu sunătoare sau grapefruit, sub orice formă (fruct sau suc), trebuie evitată, din cauza riscului de interacțiuni medicamentoase semnificative.

În anumite situații, pot fi necesare ajustări ale dozei, în special la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai enzimei CYP3A.

Inhibitorii moderați ai CYP3A includ fluconazolul, eritromicina și verapamilul, în timp ce inhibitorii puternici sunt reprezentați de ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină și claritromicină.

1.2a Lumacaftor/ivacaftor - Orkambi

ORKAMBI este un medicament pe bază de prescripție medicală utilizat pentru a trata fibroza chistică la pacienții cu vârsta de ≥ 6 ani și care au genotip homozigot pentru mutația F508del de la nivelul genei CFTR. Conține o combinație de lumacaftor și ivacaftor, care actionează împreună pentru a îmbunătăți funcția pulmonară și pentru a reduce exacerbările pulmonare la pacienții cu FC cauzate de mutația F508del. Detaliile privind criteriile de inițiere, monitorizare și continuare a terapiei cu lumacaftor/ivacaftor sunt prezentate în Protocolul Național de prescriere a modulatorilor CFTR (Anexa 5).

Dozare și mod de administrare

Mod de prezentare:

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

Regimurile de administrare ale combinației lumacaftor/ivacaftor, inclusiv schema standard, inițierea tratamentului în contextul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A și ajustările dozelor în funcție de funcția hepatică, sunt prezentate în Anexele 6–8.

1.2b Tezacaftor/ivacaftor - Symkevi

Symkevi, o combinație cu doză fixă de tezacaftor și ivacaftor, a fost aprobată pentru tratamentul FC la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste care au mutații specifice ale genei CFTR. Medicamentul funcționează prin țintirea defectelor de bază ale proteinei CFTR, care este responsabilă pentru dezvoltarea FC.

Indicatii terapeutice:

În asociere cu ivacaftor comprimate, pentru tratamentul pacienților cu FC cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă mutație F508del în stare homozigotă sau care prezintă mutație F508del în stare heterozigotă și au una dintre următoarele mutații ale CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G și 3849+10kbC→T (conform RCP).

Symkevi nu este disponibil în România.

1.2c Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) - Kaftrio

Kaftrio, o terapie triplă combinată, este indicată pentru tratamentul FC la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste cu cel puțin o mutație F508del a genei CFTR.

Mecanism de acțiune:

Kaftrio vizează defectele de bază ale proteinei CFTR care rezultă din mutația F508del. Tezacaftor facilitează prezența crescută a proteinei CFTR la suprafața celulei, în timp ce ivacaftor și elexacaftor sporesc activitatea proteinei CFTR defecte. Această acțiune sinergică are ca scop restabilirea funcției normale a CFTR, în cele din urmă îmbunătățirea funcției pulmonare și reducerea exacerbărilor pulmonare la persoanele cu FC (7). Detaliile complete privind criteriile de inițiere, monitorizare și continuare a terapiei sunt prezentate în Protocolul Național de prescriere a modulatorilor CFTR (Anexa 1).

Dozare și mod de administrare

Mod de prezentare:

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

Recomandările privind administrarea terapiei triple elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, incluzând schema standard de dozare, ajustările necesare în cazul administrării concomitente de inhibitori ai CYP3A și particularitățile de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică, sunt detaliate în Anexele 9–11.

Eligibilitatea pentru terapia cu modulatori CFTR este determinată de tipul mutațiilor identificate la nivelul genei CFTR și de capacitatea acestora de a genera o proteină susceptibilă de modulare. Spectrul mutațiilor eligibile este extins și include atât variante frecvente, cât și mutații rare, pentru care există dovezi de răspuns provenite din studii clinice sau date experimentale.

O sinteză a principalelor categorii de mutații CFTR și a implicațiilor clinice asociate, realizată pe baza datelor din rezumatele caracteristicilor produselor și ghidurile actuale, este prezentată în Tabelul 1.

Tabel 1: Mutații CFTR eligibile pentru tratamentul cu Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio)

Categorie	Mutații / criterii	Observații clinice
Mutații frecvent întâlnite	F508del (homozigot sau heterozigot)	Cea mai prevalentă mutație (~80–85% dintre pacienți); asociată cu răspuns clinic semnificativ
Mutații gating	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R (clasa a 3-a)	Determină defect de activare a canalului; răspuns favorabil la modulatori CFTR
Mutații frecvent cu funcție minimă	G542X, W1282X, R553X și R1162X; 621+1G→T, 1717-1G→A și 1898+1G→A; 3659delC și 394delTT; CFTRdele2,3; și N1303K, I507del, G85E, R347P și R560T	Cele mai frecvente alele cu funcție minimă evaluate în cadrul studiului 445-102
Mutații cu potențial responsive	*2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, A455E, D1152H, G85E, L1077P, L206W, V232D, T338I, S945L, R347P, R347H, R117C, R1066H, P5L, M1101K, L997F*	Răspuns variabil; date provenite din studii in vitro și/sau observaționale
Mutații incluse în lista extinsă	>300 variante CFTR (vezi Anexa 12)	Include numeroase mutații identificate ca fiind responsive pe baza datelor clinice și/sau experimentale

1.2d Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor - Alyftrek

Alyftrek reprezintă ultima terapie aprobată pentru fibroza chistică (combinaţia de vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor), aprobată de către autorităţile din SUA în decembrie 2024 pentru pacienţi cu vârsta de 6 ani sau mai mult care au cel puţin o mutaţie răspunzătoare în gena CFTR. A fost aprobată și în UE pentru tratamentul fibroza chistică la pacienţi de 6 ani şi peste cu cel puţin o mutaţie „non-Class I" a genei CFTR.

Mecanism de acțiune:

Alyftrek acționează prin corectarea plierii și transportului proteinei CFTR către membrana celulară (prin vanzacaftor și tezacaftor), iar apoi prin îmbunătățirea funcționării acesteia ca canal de clor (prin deutivacaftor), rezultatul fiind restabilirea parțială a echilibrului de sare și apă la nivelul epiteliilor și fluidizarea mucusului.

Terapia se asociază cu ameliorarea funcției pulmonare, evidențiată prin creșterea valorilor FEV□, precum și cu reducerea frecvenței exacerbarilor respiratorii. De asemenea, se observă o optimizare a statusului nutrițional, reflectată prin creșterea ponderală, ca urmare a îmbunătățirii funcției digestive. În ansamblu, aceste beneficii contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Alyftrek nu este disponibil în România.

1.4 Monitorizare

Monitorizarea și managementul terapiei cu modulatori CFTR la pacienții cu FC reprezintă un proces complex, orientat către optimizarea eficacității tratamentului și îmbunătățirea rezultatelor clinice. Această abordare include mai multe elemente esențiale:

- ***monitorizarea funcției hepatice:*** în cazul în care valorile **ALT sau AST depășesc de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) sau depășesc de peste 3 ori LSN în asociere cu bilirubină >2 x LSN,** administrarea tratamentului trebuie întreruptă, iar funcția hepatică trebuie monitorizată atent până la normalizarea parametrilor. Ulterior, reluarea tratamentului poate fi luată în considerare (8).

Monitorizarea tensiunii arteriale:

- Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor este asociat cu creșteri modeste ale tensiunii arteriale.
- Pentru Lumacaftor-Ivacaftor au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială semnificativă clinic, inclusiv urgențe hipertensive.
- Tezacaftor-Ivacaftor nu a fost asociat cu creșteri ale tensiunii arteriale (9).

Evaluarea funcției pancreatice: determinarea elastazei pancreatice în materii fecale trebuie realizată periodic pentru monitorizarea funcției pancreatice și ajustarea terapiei în consecință.

Testul sudorii: este utilizat pentru evaluarea modificărilor funcționale induse de terapia cu modulatori CFTR și pentru ghidarea ajustării tratamentului.

Sănătatea mintală: monitorizarea continuă și oferirea de suport adecvat sunt esențiale pentru a ajuta pacienții cu fibroză chistică să gestioneze factorii de stres asociați bolii, inclusiv modificările stării de sănătate, adaptarea la tratament și presiunile sociale.

Efecte adverse:

- Alterarea funcției hepatice.
- Erupțiile cutanate reprezintă unele dintre cele mai frecvent raportate reacții adverse dermatologice asociate terapiei cu modulatori CFTR; acestea sunt de obicei ușoare și nu necesită întreruperea tratamentului, dar pot influența calitatea vieții și activitățile zilnice.
- Un procent redus de pacienți cu FC poate prezenta efecte adverse neuropsihiatrice, inclusiv modificări ale dispoziției, afectarea cogniției, anxietate, tulburări de somn sau idei suicidare, în special la inițierea terapiei cu modulatori CFTR, precum combinația ETI.

1.5 Interacțiuni

Interacțiunile medicamentoase asociate modulatorilor CFTR reprezintă un aspect esențial în managementul fibrozei chistice. Aceste terapii au profiluri metabolice complexe, ceea ce crește potențialul de apariție a interacțiunilor medicamentoase.

- **Antifungice azolice** (itraconazol, voriconazol, posaconazol): inhibă căile metabolice implicate în degradarea ivacaftorului și a combinațiilor precum Kaftrio, determinând creșterea concentrațiilor plasmatice. În cazul administrării concomitente, este necesară ajustarea dozelor de ivacaftor (în monoterapie), Symkevi și Kaftrio.

- **Fluconazolul** are un potențial mai redus de interacțiune comparativ cu alte antifungice azolice, dar poate influența anumite căi metabolice. Se recomandă reducerea dozei de ivacaftor și Kaftrio la administrare o dată pe zi atunci când sunt utilizate concomitent.
- **Claritromicina** determină, de asemenea, creșterea concentrațiilor de modulatori CFTR, motiv pentru care producătorul recomandă reducerea administrării ivacaftorului și Kaftrio la două doze pe săptămână. Nu sunt descrise interacțiuni semnificative cu azitromicina, aceasta fiind preferată ca alternativă.
- **Rifampicina și rifabutina** determină scăderea semnificativă a concentrațiilor modulatorilor CFTR; administrarea concomitentă nu este recomandată. **Sunătoarea (St John's Wort)** reduce semnificativ nivelurile plasmatice ale modulatorilor, motiv pentru care administrarea concomitentă este contraindicată.
- **Grepfrutul (sau sucul de grepfrut)** trebuie evitat la pacienții tratați cu ivacaftor și Kaftrio, deoarece poate modifica metabolismul acestora și influența concentrațiile serice (10).

Protocolul național de prescriere a modulatorilor CFTR la pacienții cu fibroză chistică stabilește criteriile de eligibilitate, monitorizare și continuare a tratamentului în cadrul Programului Național de Mucoviscidoză. Tratamentul este destinat pacienților cu diagnostic confirmat genetic, care prezintă mutații eligibile ale genei CFTR, precum F508del sau alte mutații aprobate pentru fiecare combinație terapeutică. Modulatorii CFTR, inclusiv ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor sau elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, sunt administrați în conformitate cu indicațiile specifice fiecărei terapii.

Inițierea tratamentului se realizează exclusiv în centre specializate, pe baza confirmării genotipului și a evaluării funcției pulmonare, hepatice și renale. Eficacitatea terapiei este monitorizată periodic prin spirometrie, analize de laborator și evaluări clinice efectuate la 1, 3, 6 și 12 luni, ulterior anual, cu completarea documentației conform Protocolului Național de Mucoviscidoză. Continuarea tratamentului este condiționată de obținerea unor beneficii obiective, precum îmbunătățirea FEV□, reducerea frecvenței exacerbărilor și creșterea calității vieții. În absența unui răspuns terapeutic adecvat sau în cazul apariției unor reacții adverse severe, tratamentul poate fi întrerupt.

Prescrierea și monitorizarea terapiei sunt realizate de medicii specialiști din centrele dedicate fibrozei chistice, iar costurile sunt acoperite prin Programul Național. Protocolul evidențiază necesitatea unei abordări multidisciplinare, în care terapia cu modulatori CFTR este integrată cu fizioterapia respiratorie, tratamentele antiinfecțioase, suplimentarea enzimatică și suportul nutrițional, cu scopul îmbunătățirii prognosticului pe termen lung al pacienților.

1.6 Utilizarea platformelor digitale pentru identificarea terapiilor personalizate în fibroza chistică

Platformele digitale dedicate fibrozei chistice, precum instrumentele de tip *treatment finder* disponibile online (de exemplu, https://www.cfsource.ie/hcp/treatments-finder), reprezintă resurse utile pentru facilitarea selecției terapiilor personalizate pe baza profilului genetic al pacientului. Aceste aplicații permit corelarea rapidă a mutațiilor CFTR identificate

la nivel individual cu opțiunile terapeutice disponibile, în special în ceea ce privește eligibilitatea pentru tratamentul cu modulatori CFTR.

Prin introducerea genotipului pacientului, clinicianul poate obține informații actualizate privind indicațiile aprobate ale diferitelor combinații terapeutice (ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), facilitând astfel procesul decizional într-un domeniu caracterizat printr-o complexitate genetică ridicată și o continuă actualizare a datelor. Aceste instrumente contribuie la reducerea erorilor de interpretare și la creșterea eficienței în identificarea rapidă a opțiunilor terapeutice adecvate. În contextul fibrozei chistice, unde tratamentul este strâns dependent de tipul mutației CFTR, astfel de platforme susțin implementarea medicinei personalizate și integrarea datelor genetice în practica clinică curentă. Ele pot fi utilizate atât în centrele specializate, cât și în activitatea clinică de zi cu zi, ca suport pentru decizii terapeutice informate și aliniate cu recomandările actuale.

Cu toate acestea, aceste instrumente nu înlocuiesc ghidurile oficiale și protocoalele naționale de prescriere, fiind necesară validarea informațiilor în context clinic și în concordanță cu reglementările locale. În acest sens, utilizarea lor trebuie privită ca un instrument complementar, care sprijină, dar nu substituie, judecata clinică și evaluarea individualizată a pacientului.

Listă abrevieri

CFTR – Regulatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice
FC – Fibroză chistică
VEMS – Volumul expirator maxim pe secundă
ETI – Elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor (Kaftrio)
ALT – Alanin transaminază
AST – Aspartat transaminază
LSN – Nodularitatea suprafeței ficatului
AZM – Azitromicină
RCP – Rezumatul caracteristicilor produsului

Bibliografie

1. Ong T, Ramsey BW. New Therapeutic Approaches to Modulate and Correct Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. Pediatr Clin North Am. 2016 Aug;63(4):751-64. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.006. PMID: 27469186; PMCID: PMC5478192.
2. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet. 2015 Jan;16(1):45-56. doi: 10.1038/nrg3849. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25404111; PMCID: PMC4364438.
3. Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW, Rowe SM. Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors. Pediatr Pulmonol. 2015 Oct;50 Suppl 40(0 40):S3-S13. doi: 10.1002/ppul.23240. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26097168; PMCID: PMC4620567.
4. Dukovski D, Villella A, Bastos C, King R, Finley D, Kelly JW, Morimoto RI, Hartl FU, Munoz B, Lee PS, Zecevic M, Miller JP. Amplifiers co-translationally enhance CFTR biosynthesis via PCBP1-mediated regulation of CFTR mRNA. J Cyst Fibros. 2020 Sep;19(5):733-741. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.006. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32067958.
5. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. Annu Rev Med. 2023 Jan 27;74:413-426. doi: 10.1146/annurev-med-042921-021447. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35973718.

6. Rowe SM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Jul 1;3(7):a009761. doi: 10.1101/cshperspect.a009761. PMID: 23818513; PMCID: PMC3685879.
7. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. Genes (Basel). 2020 May 26;11(6):589. doi: 10.3390/genes11060589. PMID: 32466381; PMCID: PMC7348877.
8. Taylor-Cousar JL, Robinson PD, Shteinberg M, Downey DG. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. Lancet. 2023 Sep 30;402(10408):1171-1184. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01609-4. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37699418.
9. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, Barben J, Bevan A, Brokaar E, Collins S, Connett GJ, Daniels TWV, Davies J, Declercq D, Gartner S, Gramegna A, Hamilton N, Hauser J, Kashirskaya N, Kessler L, Lowdon J, Makukh H, Martin C, Morrison L, Nazareth D, Noordhoek J, O'Neill C, Owen E, Oxley H, Raraigh KS, Raynal C, Robinson K, Roehmel J, Schwarz C, Sermet I, Shteinberg M, Sinha I, Takawira C, van Mourik P, Verkleij M, Waller MD, Duff A. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023 Jan;22(1):17-30. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.002. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36916675.
10. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 17;12(12):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2023 Nov 20;11:CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub4. PMID: 33331662; PMCID: PMC8094390

14. ANTIBIOTICE ȘI ANTIFUNGICE

Emanuela Vastag, Cristian Oancea

Infecțiile bacteriene recurente și cronice sunt frecvente la persoanele cu fibroză chistică (FC) și contribuie la declinul funcției pulmonare. Evoluția bolii poate fi văzută și prin prisma microbiomului pulmonar. Progresia microbiomului este specifică individului, motiv pentru care necesită urmărire medicală personalizată (1).

Obiectivele principale ale tratamentului antiinfecțios se referă la păstrarea funcției pulmonare, toleranța generală a tratamentului (minimizarea toxicității medicamentului și minimizarea apariției rezistenței antimicrobiene) și potențialul de reducere a spitalizărilor, deoarece acestea vor avea un impact direct asupra calității vieții.

1. Populațiile microbiene pulmonare la pacienții cu FC

Bronșiectaziile găzduiesc o *floră polimicrobiană.* Aceaste populații microbiene se pot instala în bronșiectazii ca urmare a anomaliilor structurale, dar pot la rândul lor cauza alterări structurale, încât relația este de cele mai multe ori biunivocă. Deși, mediul microbian (microbiota) bolnavilor suferind de FC este extrem de bogată și variabilă în timp (2), ne vom restrânge la a face scurte considerații la doar câțiva dintre patogeni, după cum urmează.

Pseudomonas aeruginosa (Ps. A) – face parte dintr-o familie de bacterii comune (oportuniste), care are mii de tulpini diferite ce se găsesc în multe medii diferite. Are un rol central ca principală cauză a infecțiilor pulmonare cronice la bolnavii cu FC, prevalența sa crescând odată cu vârsta de la 10 - 30% la preșcolari, la peste 80% la adulții tineri. La pacienții mai tineri, colonizarea implică adesea mai multe tulpini de tip sălbatic, non-mucoide, care se transformă progresiv în variante mucoide, formând biofilme. Deși eradicarea timpurie cu antibiotice este posibilă, infecțiile intermitente și cronice devin mai răspândite pe măsură ce persoanele îmbătrânesc. Trecerea de la infecțiile intermitente la cele cronice, este legată în primul rând de tendința Ps.A de a forma biofilme. A nu se uita și faptul că persoanele cu FC pot prelua aceste tulpini prin fenomenul de infecție încrucișată (cross-infection) (1,3).

Staphylococcus aureus (SA) este una dintre bacteriile care populează timpuriu căile respiratorii la persoanele cu FC. Prevalența sa este mai mare în stadiile inițiale ale bolii, depășind 50% la sugari și atingând un vârf de aproximativ 80% la începutul adolescenței**.** SA crește prin biofilm, contribuind în continuare la dezvoltarea chimiorezistenței. **SA rezistent la meticilină (MRSA)** reprezintă o amenințare distinctă pentru bolnavii cu FC, accelerând afectarea pulmonară și crescând ratele de spitalizare. Debutul precoce al tratamentului, imediat după obținerea rezultatelor pozitive ale culturii pentru MRSA, este esențial pentru a ghida managementul terapiei, în special în rândul subiecților fără simptome. În timp ce SA și Ps.A reprezintă principalele bacterii în FC, cea din urmă tinde să o înlocuiască pe prima pe parcursul bolii. **Co-infecțiile (SA + Ps.A)** generează o interacțiune sinergică, amplificând declinul funcțional respirator. MRSA se poate răspândi de la o persoană la alta prin contact obișnuit, cum ar fi strângerea mâinii sau prin atingerea obiectelor contaminate (1,3).

Complexul Burkholderia cepacia (B. cepacia) - Acest grup de germeni trăiește în locuri umede. Sunt asociate cu un declin rapid a funcției pulmonare și cu apariția „sindromului cepaciei", caracterizat prin pneumonie necrozantă și deteriorare necontrolată care poate evolua spre septicemie și adesea deces (3).

Haemophilus influenzae. Există tot mai multe dovezi că H.influenzae netipabil poate forma biofilme, ceea ce conferă acestei bacterii semnificație patogenetică. Generează infecții timpurii (3).

Virusul respirator sincițial (RSV) și rinovirusul: identificate în 13-60% din cazurile de FC (3).

Speciile de Aspergillus ar fi reperate la până la 78% dintre pacienți (1,3).

Micobacterii nontuberculoase (NTM) - Acest grup de bacterii trăiește în sol, mlaștini și surse de apă. NTM poate supraviețui multor dezinfectanți și condiții severe de mediu. Mycobacteriile (ex. Myc. abscessus) au fost găsite la un număr tot mai mare de persoane cu FC, în special la adulți (1,3).

Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans generează infecții emergente, dificil de eradicat (3).

În concluzie, până la vârsta de 11 ani, diversitatea microbiană este mare, apoi, pe măsură ce colonizarea cu Ps. aeruginosa devine cronică, bogăția și diversitatea se pierd odată cu vârsta, progresia bolii și dominanța agenților patogeni. *Diversitatea este un marker al unei bune funcții pulmonare*. În urmărirea pe termen lung (10 ani), diversitatea a fost menținută la pacienții cu funcție respiratorie stabilă și a scăzut la pacienții cu VEMS diminuat. Această scădere se corelează cu stabilirea unui agent patogen dominant, de obicei Ps. aeruginosa, a cărui prevalență crește odată cu vârsta (4).

2. Noțiuni sumare despre invazivitatea bacteriilor, cu referire specială la Pseudomonas Aeruginosa

Biofilmele sunt structuri organizate complex, formate din bacterii și/sau virusuri, înconjurate de o matrice constituită din diferite macromolecule. Această matrice creează o barieră de protecție, oferind agenților patogeni apărare împotriva condițiilor de mediu în schimbare. Astfel, biofilme fie protejează bacteriile de sistemul imunitar al gazdei și de antibiotice, fie permite proliferarea lor într-un mediu cu niveluri scăzute de oxigen și de nutrienți. *Infecțiile care implică biofilme bacteriene pot necesita tratament antimicrobian care depășește de peste 1000 de ori concentrația minimă inhibitoare a unei infecții non-biofilm pentru a obține distrugerea bacteriilor* (5, 6, 7). Prezența biofilmelor ne mai explică și prelungirea statusului de contagios pulmonar a persoanelor cu FC (8).

Biofilmele sunt alcătuite din numeroase subcomunități bacteriene care prezintă diferite grade de activitate metabolică. Subpopulațiile periferice prezintă activitate metabolică ridicată, consumând cantități semnificative de oxigen și nutrienți. În special biofilmele nou formate sunt mai susceptibile la agenții antibiotici, în comparație cele mai în vârstă, subliniind importanța unor strategii terapeutice prompte și bine concepute.

Eradicarea agenților patogeni care formează biofilme ridică o dublă problemă: în primul rând *toleranța inerentă la antibiotice* a agenților patogeni care formează biofilm și, în al doilea rând, faptul că biofilmele facilitează producerea și răspândirea rezistenței mutaționale la antibiotice (9, 10).

Biofilmele sunt acum recunoscute ca un factor esențial în infecțiile pulmonare prelungite și recurente a bolnavilor cu FC (11). Sub-populațiile situate în straturile interioare având o activitate metabolică mai mică sau nulă, sunt mai tolerante la agenții antimicrobieni și contribuie astfel la persistența sau reapariția infecțiilor. Pentru a aborda infecțiile legate de biofilm, concentrațiile mai mari de antibiotice sau formulările de antibiotice lipozomale pot avea mai multă eficacitate.

Disfuncția canalului CFTR (**C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane conductance **R**egulator = Regulator de conductanță transmembranară) are ca rezultat formarea unui mucus mai gros, mai vâscos și un micromediu cu pH mai scăzut. Acest lucru afectează capacitatea antibioticelor de a împiedica creșterea bacteriilor.

3. Testarea sensibilității antimicrobiene și relevanța pentru practica clinică în fibroza chistică

Caracteristicile în continuă schimbare ale micromediului căilor respiratorii, combinate cu varietatea de agenți patogeni prezenți, în special în contagiile prelungite, conduc la o diferență între eficacitatea antibioticelor observate în medii de laborator și performanța lor în viața reală (5, 6, 9).

Trebuie reamintit că antibiograma (ABG) este destinată să fie aplicată tratamentelor antimicrobiene sistemice, nu inhalatorii. Există puține dovezi că ABG prezice rezultatul clinic al tratamentului antimicrobian în FC; nu ne putem baza pe ABG pentru a considera ferm deciziile de tratament antimicrobian. Prezența tulpinilor rezistente detectate de ABG poate fi pur și simplu un marker al mai multor cure de terapie antimicrobiană, precum și al bolii pulmonare mai avansate, care este probabil să fie mai puțin susceptibile la tratament. În concluzie, rezultatele ABG au mai mică valoare în ajustarea terapiei antimicrobiene pe cont propriu și doar răspunsul clinic este factorul cheie în ajustarea antimicrobienelor în infecția pulmonară cronică (5, 6, 9).

O limitare principală a aplicării ABG la infecțiile cronice cu Ps. A. este faptul că acestea sunt adesea amestecuri complexe de bacterii ”libere” (*Planktonic bacteria*) și bacterii încastrate/anvelopate în biofilme; ABG se efectuează de obicei pe forme planctonice din eșantioanele din sputa pacientului. Ori, stările de creștere a biofilmului și a formelor planctonice din eșantioanele bacteriene, au diferențe cantitative și calitative semnificative în răspunsurile lor in vitro la antimicrobiene (5, 6, 9).

Evaluări necesare înainte și în timpul terapiei:

- *Culturi sputa / aspirat bronșic*. Identificarea riguroasă a agenților patogeni din spută (bacterii, mycobacterii și ciuperci) înainte și după escaladarea antibioterapiei inhalatorii este esențială în 3 direcții: (a) pentru a selecta antibioticului corespunzător, (b) pentru a monitoriza modelele de rezistență și (c) pentru a identifica microorganismele nou apărute sub tratament (5, 6, 9).
- *Spirometrie* (FEV1), SaO2 (pulsoximetrie)
- *Teste hepatice, renale*
- Niveluri/*concentrația medicamentelor în sânge* (aminoglicozide, vancomicină)
- *Monitorizarea efectelor secundare* (nefrotoxicitate, ototoxicitate)

4. Strategii de antibioterapie

Colonizarea cu Ps.A pare să marcheze un punct de cotitură în evoluția bolii.

S-a demonstrat că pacienții cu FC, cât și cei cu bronșiectazii non-FC, pot fi infectați cu mai multe tulpini de Ps. Aeruginosa. O varietate de modele de sensibilitate antimicrobiană pot fi observate în diferite eșantioane de la același individ. În izolatele din bronșiectazie au fost observate *morfotipuri multiple, variații ale rezistenței* la antibiotice între morfotipuri, *mucoiditate, hipermutabilitate* și *variații ale virulenței* in vitro. Din cauza acestor morfotipuri de Ps.Aeruginosa ce pot fi prezente în spută, modelele de sensibilitate la antibiotice pot diferi între morfotipuri, iar coloniile de același morfotip pot avea modele de sensibilitate diferite. Soluția pragmatică este alegerea unei combinații de două antibiotice la care majoritatea morfotipurilor cultivate din spută sunt sensibile. Se recomandă astfel, să se aleagă două antibiotice cu mecanisme de acțiune diferite, cum ar fi un beta-lactam și un aminoglicozid (12, 13, 14).

Infecția cronică a căilor respiratorii la pacienții adulți cu bronșiectazii favorizează apariția exacerbărilor repetate precum și deteriorarea calității vieții. Definiția *infecției cronice* a căilor respiratorii în bronșiectazii presupune identificarea în *2 sau mai multe eșantioane de spută a aceluiași organism, la cel puțin 3 luni distanță într-un an* (12, 13, 14).

Statusul infecțios bronșic cronic constituie rațiunea utilizării antibioticelor pe termen lung în tratamentul bronșiectazii stabile. Tratamentul antibiotic pe termen lung (mai mult de 3 luni) înglobează adulții cu bronșiectazii care au 3 sau mai multe exacerbări pe an (12, 13, 14)..

Administrarea antibioticelor pe cale inhalatorie are avantajul de a furniza concentrații mari de antibiotice direct la locul infecției, reducând în același timp expunerea sistemică și toxicitatea. Antibioticele inhalate sunt, prin urmare, atractive, eliberând concentrații mari direct la mucoasă, deși pot exista dificultăți de distribuție din cauza blocării prin mucus și a distorsiunii căilor respiratorii prin fibroze parietale. Această abordare vizează de asemenea, reducerea riscului de rezistență (12, 13, 14).

Penetrarea aerosolului până în periferia plămânului depinde de mai mulți factori, din care amintim (15):

- Alegerea *nebulizatorului* (jet sau ultrasonic, inhalator cu plasă vibrantă);
- *Formularea* medicamentului (soluție aerosolizată sau pulbere uscată); diferitele formulări necesită dispozitive specifice fiecărui preparat, motiv pentru care atât medicul prescriptor, cât și bolnavul, trebuie să știe cum să utilizeze corect dispozitivul. Tot în acest context reamintim că, curățarea și dezinfectarea dispozitivului de curățare a căilor respiratorii este de o importanță vitală, motiv pentru care trebuie consultate cu rigurozitate ghidurile producătorilor (16).
- *Dimensiunea particulelor* (un diametru aerodinamic cuprins între 1 μm și 5 μm conferă o depunere adecvată în căile respiratorii inferioare);
- *Proprietățile chimice* ale moleculei (lipofile sau hidrofile, pH, fără stabilizatori);
- *Permeabilitatea bronșiilor*: bronșiile blocate cu mucus, limitează pătrunderea aerosolilor.

Există o *”filieră” ierarhică în administrarea antibioticelor inhalate*, care trebuie respectată întocmai pentru ca antibioticele să-și poată valorifica potența:

Pasul 1 (administrarea inhalatorie de beta-adrenergice cu acțiune rapidă; ex salbutamol), urmat de

Pasul 2 (mucolitice/fizioterapie; ex. inhalare de soluții saline hipertonice), apoi

Pasul 3 (clearance-ul căilor aeriene; ex. drenajul autogen),

Pasul 4 (bronhodilatatoare cu acțiune de lungă durată anticolinergice/beta-adrenergice (LAMA / LABA) și corticoterapie inhalatorie, dacă e nevoie)

și după aceea se va administra antibioticul inhalator respectiv (12).

Așadar, *terapia antimicrobiană inhalatorie este standardul de îngrijire pentru tratamentul persoanelor FC și infecție respiratorie cu Ps.A*. Antibioticele inhalatorii sunt utilizate în mod obișnuit încă de la prima izolare a Ps.A ca tratament cu viză de eradicare. Se recomandă ca pacienții testați pozitiv pentru infecția cronică cu Ps.A. să primească terapie de supresie continuă cu unul sau mai multe antimicrobiene inhalatorii. Intenția din spatele *terapiei supresive* este de a limita infecția cronică, de a reduce inflamația asociată a căilor respiratorii și de a preveni sau amâna distrugerea structurală a căilor respiratorii și a parenchimului pulmonar. Inițierea terapiei supresive poate fi luată în considerare dacă agentul patogen țintă este cultivat în mod persistent din probe respiratorii, dacă pacientul se deteriorează clinic sau prezintă risc de deteriorare și dacă eradicarea nu a putut fi realizată. *Cicluri de monoterapie antimicrobiană de 28 de zile* sunt recomandate inițial (*în maniera ”on/off”*); dacă funcția pulmonară scade în timpul lunilor de pauză (”off”), poate fi inițiat un *tratament antimicrobian inhalator alternant continuu (tot în maniera ”on/off”)* folosind două sau mai multe antimicrobiene. Rațiunea utilizării mai multor antimicrobiene are la bază combinarea diferitelor mecanisme de acțiune ce pot acționa împotriva dezvoltării rezistenței (12, 13, 14).

5. Antibioterapia în exacerbările din Fibroza Chistică

Exacerbările în bronșiectazii sunt evenimente cu *efect deleter* pronunțat: amplifică semnificativ simptomatologia, cresc gradul de inflamație bronșică și sistemică, induc un declin al funcțiilor pulmonare și nu numai (cardio-vascular, cognitiv, etc.), necesită spitalizări frecvente (> 45% din toți pacienții ar avea mai mult de 2 exacerbări/an), cu creșterea indicelui de mortalitate (Tabelul 1). Iar prin repetiția lor deteriorează calitatea vieții (12, 17).

Tabelul 1. Definiţii ale exacerbărilor bronşiectaziilor

<table>
<tr><th>Ghidul ERJ (2017)</th><th colspan="2">Ghidul SEPAR (2017)</th></tr>
<tr><td>Deteriorearea a ≥ 3 din următoarele, pe parcursul a mai mult de 48 ore</td><td>Exacerbare severă</td><td>Exacerbare foarte severă</td></tr>
<tr><td>1. Tuse
2. Spută: volum, consistenţă, purulenţă
3. Dispnee sau intoleranţă la efort
4. Oboseală, maleză
5. Hemoptizie</td><td>Prezenţa a oricăreia dintre:
• Tahipnee
• Insuficienţă respiratorie acută
• Exacerbarea insuficienţei respiratorii cronice
• Declin semnificativ al SaO2 sau al funcţiilor respiratorii sau hipercapnie
• Febră > 38^0 C
• Hemoptizie</td><td>Prezenţa a oricăreia dintre:
• Instabilitate hemodinamică
• Alterarea statusului mental
• Necesitatea internării într-un serviciu de terapie intensivă</td></tr>
<tr><td>PLUS Avizul unui medic care consideră necesar schimbarea tratamentului</td><td></td><td></td></tr>
</table>

Exacerbările bronşiectaziilor sunt provocate în marea majoritate a cazurilor de infecţii bacteriene. La adulţii cu infecţie cronică cu Ps.A, exacerbările pulmonare nu sunt de obicei cauzate de o nouă tulpină. Cu toate acestea, modelele de sensibilitate se pot schimba de la momentul în care pacientul era stabil până la transformarea într-o exacerbare (12, 17).

Selectarea antibioticului va trebui să ţină seama în primul rând de agentul patogen izolat (dacă s-a putut identifica), apoi de patogenii izolaţi anterior, de comorbidităţile existente, de disfuncţiile de organ şi evident de noţiunea de alergie, ca şi de potenţialele interferenţe medicamentoase.

Este recomandat să se depună toate eforturile pentru efectuarea examenului bacteriologic înainte de startul oricărei antibioterapii. Cu toate acestea, în practică, de cele mai multe ori se escaladează o *antibioterapie empirică*, din cauza neefectuării examenului bacteriologic sau a lipsei identificării unui germen. Tratamentul exacerbărilor trebuie să fie *prompt*, început cu terapie empirică până vin rezultatele de la examenul bacteriologic, dacă acesta s-a efectuat. Principiul promptitudinii impune ca anumiţi pacienţi să aibă antibiotice de păstrat acasă (12, 17).

În faza acută (exacerbare) tratamentul este recomandat să fie în funcţie de severitate, administrat *oral sau IV*, conform indicaţiilor din tabelul 2. *Administrarea inhalatorie nu este potrivit în această fază din cauza urgenţei, a unei tolerabilităţi limitate şi a potenţialelor reacţii adverse: bronhospasm, tuse, wheezing* (12, 17).

Tabelul 2. Recomandări privind antibioterapia celor mai frecvenți patogeni întâlniți în exacerbările bronșiectaziilor (adaptat ghidurilor BTS și ERJ - 2017)

Microorganism	**Tratament de elecție**	**Tratament alternativ**
Exacerbări ușoare ce necesită tratament ambulator		
Haemophilus influenzae	Amoxicilină/clavulanat 875/125 mg oral de 3x/zi *sau* Doxiciclină 100 mg, 12-24h	Amoxicilină 1-2 g de 3x/zi, oral Ciprofloxacină 750 mg de 2x/zi, oral
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacină 750 mg de 2x/zi, oral	Levofloxacină 500 mg de 2x/zi, oral
Staphylococcus aureus (MRSA)	Cloxacilină 500-1000 mg de 4x/zi, oral Rifampicină 450-600 mg, 1x/zi Doxiciclină 100 mg de 2x/zi Trimetoprim 200 mh de 2x/zi	Amoxicilină/clavulanat 875/125 mg oral de 3x/zi *plus/sau* Levofloxacină 500 mg de 2x/zi, oral
Moraxella catarrhalis	Amoxicilin-clavulanat 625 mg de 3x/zi	
Exacerbări moderat-severe		
Haemophilus influenzae	Amoxicilină/clavulanat 1-2 g mg de 3x/zi, IV	Ceftriaxona 1-2 g /24h, IV
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime 2g, de 3x/zi, IV *plus* Amikacina 15-20 mg/kgc /24h, IV, sau Tobramicină 5-10 mg/kgc, /24h, IV	Imipenem 1g de 3x/24h, IV *sau* Meropenem 2g de 3x/24h, IV *sau* Piperacilin/tazobactam 4g de 3x/24h, IV *sau* Cefepime 2g de 3x/24h, IV *sau* Aztreonam 2g de 3x/24h, IV *sau* Ciprofloxacina 400 mg la 12h IV plus Amikacina 15-20 mg/kgc/24h, IV Tratament de rezervă pentru tulpinile de Pseudomonas multirezistente: Cefiderocol 2g la 8h, prin perfuzie IV lentă pe durata a 3h cu o durată a tratamentului între 7-14 zile, este considerat antibiotic de ultimă linie pentru cazul în care alte opțiuni au eșuat.
Staphylococcus aureus (MRSA)	Vancomicina 1 g la 12h, IV Teicoplanin 400 mg, 1x/zi	Linezolid 600 mg la 12h, IV *sau* Colistin 1-2 mil. la 12h, IV

Pe baza consensului experților și a studiilor efectuate, pacienților cu bronșiectazii aflați *în exacerbare infecțioasă*, se recomandă să li se administreze *sistemic antibiotice, pe o durată de 14 zile*. Lipsa de răspuns, obligă la sistarea antibioterapiei folosite, repetarea examenului bacteriologic, cu efecturea antibiogramei și reevaluarea stării clinice a pacientului. Cura de antibiotice intravenoase timp de 14 zile a demonstrat o reducere a încărcăturii bacteriene din spută și a markerilor inflamației căilor respiratorii, o reducere semnificativă a volumului sputei pe 24 de ore, o ameliorare la testul de mers incremental, o îmbunătățire a calității vieții, dar o ușoară sau nicio îmbunătățire a spirometriei (12, 17).

Pentru identificarea noilor izolate de Ps.A este necesară o supraveghere bacteriologică regulată, și anume, cel puțin o dată pe an în perioada stabilă clinic. *Încercarea de eradicare a infecției cronice cu Ps.A, în cazul în care infecția este prezentă de mulți ani, rămâne infructuoasă.*

Tratamentul exacerbărilor pulmonare este determinat de agravarea clinică, de obicei din cauza unei infecții respiratorii. Decizia de inițiere a tratamentului este luată ad-hoc, utilizând antibiotice oral sau i.v., indiferent de ciclurile anterioare antibiotice inhalate. După fiecare pas, se recomandă repetarea probei de spută pentru Ps.A. și trecerea la pasul următor dacă cultura rămâne pozitivă. (Figura 1)

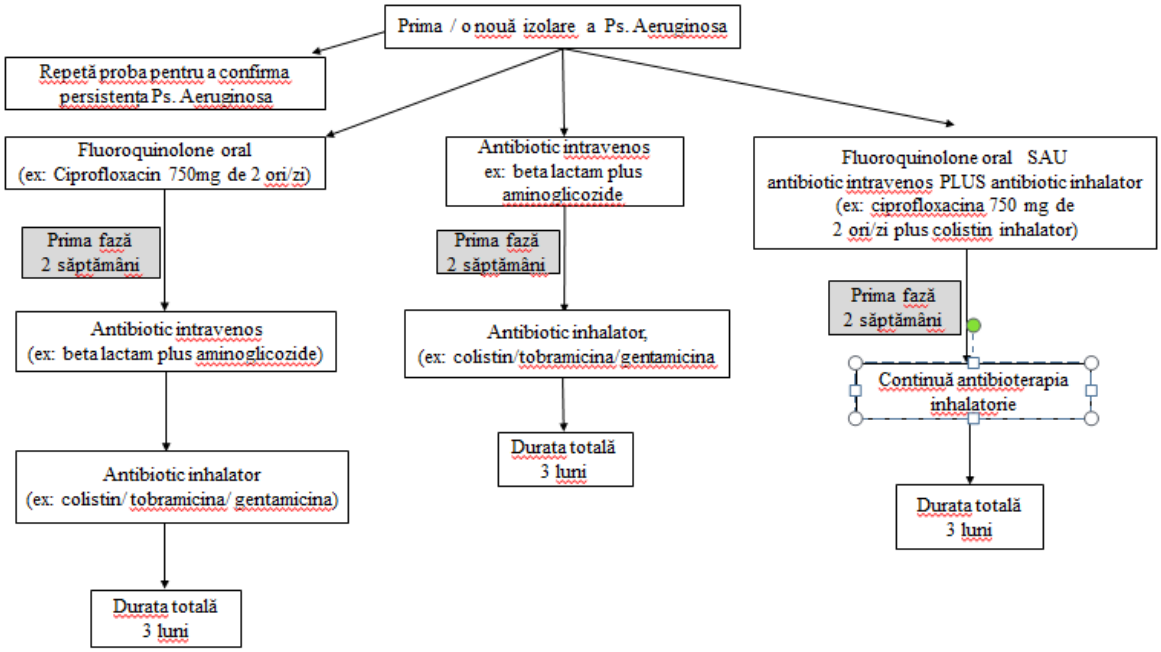


Figura 1. Tratamentul în faza acută urmat de administrarea inhalatorie; nu există dovezi clare care să susțină un regim față de altul (18, 19).

Tratamentul antibiotic pe termen lung (mai mult de 3 luni) înglobează adulții cu bronșiectazie care au 3 sau mai multe exacerbări pe an. Deși practicată pe scară largă, dovezile pentru eficacitatea supresiei i.v. cu antibiotice la pacienții cu FC, este scăzută.

Eșecul tratamentului obligă la luarea în considerație:

- Lipsa de acoperire a etiologiei presupuse (tbc, mycobacterii non-tuberculoase, micoze, etc);

- Exacerbarea are altă cauză, diferită de cea infecțioasă: tromboembolism, decompensare cardiacă, pneumotorace, etc ;
- Neaderență la tratament, efecte adverse;
- Alcoolul interferează cu eficacitatea multor antibiotice; ca urmare, trebuie interzis consumul de alcool în timp curei de antibiotice.

Astfel devine necesară efectuarea de examene suplimentare: repetarea examenului bacteriologic, radiografii sau CT, etc.

Antibioticele devin eficace după mai mult de 1 zi de la prima doză (în genere la 48 până la 72 de ore). Din acest motiv bolnavul trebuie avertizat că e posibil să se simtă mai rău (se intensifică tusea, mucusul se drenează mai greu) înainte de a resimți ușurare/ameliorare. Totuși, există, o rată mică, dar apreciabilă de bronhospasm la antibioticele nebulizate, cuprinsă între 10-20%.

6. Tratamentul pe termen lung cu un antibiotic inhalator

S-a dovedit că *tratamentul precoce* cu antibiotice inhalatorii este eficient în *eradicarea infecției* cu Ps.A atunci când este *început devreme,* după *prima depistare*. După 1-2 luni de administrare inhalatorie a tobramicinei, de două ori pe zi, s-ar produce eradicarea Ps. A la aproximativ 70% dintre pacienți (19, 20, 21, 22).

Conform recomandărilor din Ghidul ERS-2017, adulților cu bronșiectazii, cu o nouă izolare a Ps. aeruginosa trebuie să li se ofere tratament antibiotic de eradicare. Tratamentul de eradicare se referă la orice tratament cu antibiotice administrat cu intenția expresă de a obține eliminarea completă a agentului patogen din căile respiratorii. În bronșiectazii, regimurile de tratament de eradicare variază, dar există unele dovezi care sugerează că *un regim care include un antibiotic nebulizat, conduce la obținerea unor rate mai mari de clearance a Ps. A. și a unor beneficii clinice mai bune decât tratamentul intravenos singur.* Totuși, se sugerează să nu se ofere tratament cu antibiotice de eradicare adulților cu bronșiectazii după o nouă izolare a agenților patogeni, alții decât Ps. A, - deoarece pe de o parte ar fi neeficiente, iar pe de altă parte planează riscul apariției efectelor secundare și a rezistenței (19, 20, 21, 22).

O metaanaliză a utilizării antibioticelor inhalatorii (amikacină, aztreonam, ciprofloxacină, gentamicină, colistina sau tobramicină) în bronșiectaziile stabile, cu infecție bronșică cronică, inclusiv 8 studii care au inclus 590 de pacienți, a constatat că antibioticele inhalate au redus încărcătura bacteriană din spută sau au eradicat bacteriile din spută, și au redus riscul de exacerbări acute.

Din motive de siguranță și nefrotoxicitate, **tobramicina** este aminoglicozida de primă linie (a nu se utiliza gentamicina), presupunând că organismele nu sunt rezistente la aceasta. Acest lucru se bazează pe concentrația minimă inhibitorie (CMI) superioară, nefrotoxicitatea redusă și datele care sugerează că Ps. aeruginosa este mai des rezistent la gentamicină decât la tobramicină (19, 20, 21, 22).

Acest *tratament pe termen lung cu un antibiotic inhalator* se adresează adulților cu bronșiectazii și infecție cronică cu Ps. Aeruginosa. La indivizii la care un antibiotic inhalator (colistin, tobramicină, gentamicină) este contraindicat, netolerat sau nefezabil, se recomandă tratament pe termen lung cu macrolide (azitromicină, eritromicină). *Macrolidele*

(eritromicină, claritromicină, azitromicină) au proprietăți antiinflamatorii și interferează cu aderarea Ps.A la celulele epiteliale și cu modul de creștere a biofilmului. La adulți, tratamentul cu azitromicină a fost asociat cu mult mai puține cure de antibiotice intravenoase, menținerea funcției pulmonare, reducerea nivelului proteinei C reactive și îmbunătățirea scorurilor calității vieții. Atunci când macrolidele sunt utilizate pe termen lung, este important să se mențină supravegherea microbiologică pentru tulpinile de Staphylococcus aureus rezistente la macrolide și pentru mycobacteriile nontuberculoase (19, 20, 21, 22).

Se mai recomandă tratament pe termen lung cu *macrolide în locul unui antibiotic inhalator*, pentru adulții cu bronșiectazii și infecție cronică cu Ps.A, care au o frecvență mare de exacerbări, în ciuda faptului că iau un antibiotic inhalator.

De asemenea, se recomandă tratament pe termen lung cu *macrolide* și pentru adulții cu bronșiectazii neinfectați cu Ps.A. La aceștia din urmă, se va administra pe termen lung un *antibiotic oral* (alegere bazată pe sensibilitatea la antibiotice și toleranța pacientului) atunci când macrolidele sunt contraindicate, netolerate sau ineficiente. Figura 2, sintetizează alternativele de antibioterapie de lungă durată (19, 20, 21, 22).

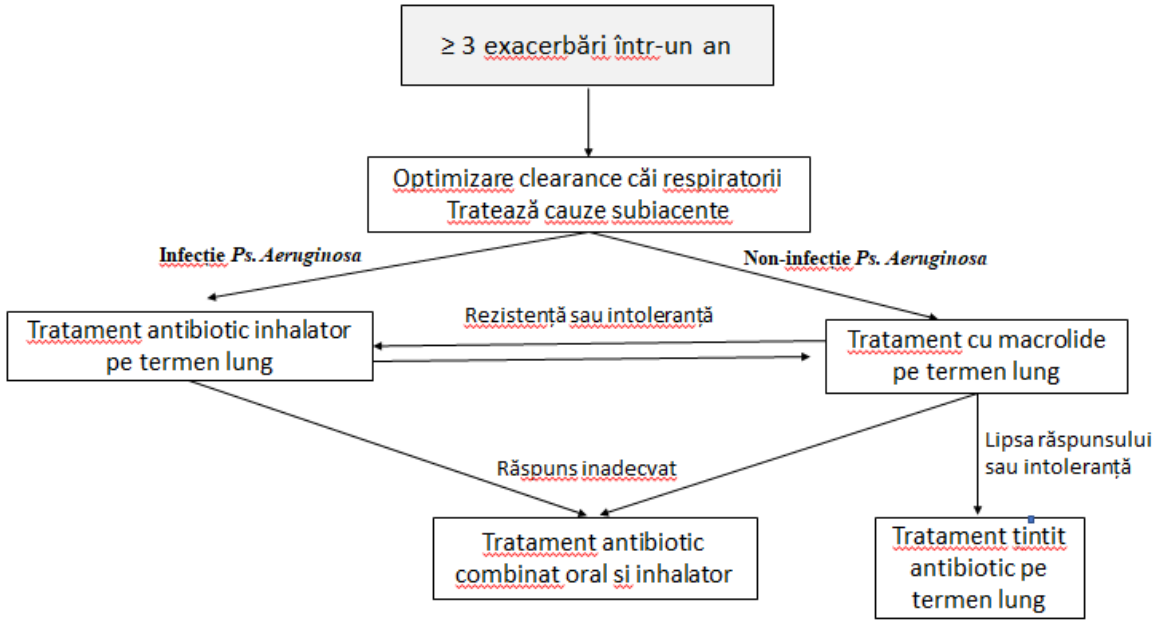


Figura 2. Alternativele de antibioterapie de lungă durată (19)

Se va avea în vedere că indicația de antibioterapie trebuie întotdeauna *individualizată*, efectele adverse monitorizate și controale periodice clinico-bacteriologice strict efectuate; acest ultim comandament vizează în primul rând Ps. A, fără a pierde din atenție și mycobacteriile nontuberculoase (19, 20, 21, 22).

Infecții cu MRSA. Eradicare: de obicei combinație orală ± inhalatorie. Exacerbare: vancomicină IV, linezolid etc. (vezi tabelul 2). Dacă se administrează modulatori CFTR, prima linie este linezolid timp de 2 săptămâni. Se va lua în considerare co-trimoxazol, în funcție de sensibilitate. Dacă nu se administrează modulatori CFTR se va utiliza în continuare rifampicină și co-trimoxazol timp de 2 săptămâni conform tab.2.

Infecțiile cu *Burkholderia cepacia* sunt foarte dificil de tratat, necesitând combinații multiple administrate IV. Dacă complexul B. cepacia este uniform rezistent la colistină, alegerea va fi între ceftazidimă nebulizată, meropenem, tobramicină, aztreonam sau temocilină. Se poate lua în considerare terapia orală pe termen lung, care include doxiciclină. Colonizarea cu aceste bacterii poate contraindica transplantul pulmonar.

Tratamentul pentru mycobacterii non-tuberculoase (NTM), se etalează pe o durată de minimum 12-18 luni sau până când rezultatele culturilor vor fi negative timp de 12 luni, și va include mai multe antibiotice (macrolid, amikacin, imipenem, moxifloxacină, etambutol, etc in combinații diferite în funcție de specia MAC sau Myc Abscessus - conform ghidurilor in vigoare). Se va iniția doar bazat pe criterii stricte clinice, radiologice și microbiologice.

7. Modulatorii CFTR și antibiotice: sinergie și precauție

Există unele dovezi care sugerează că restabilirea funcției CFTR în căile respiratorii ale persoanelor cu FC poate *acționa sinergic cu anumite antibiotice* din cauza modificărilor lichidului de suprafață a căilor respiratorii, a pH-ului, modificări ale microbiomului, răspunsuri inflamatorii și imune modificate, precum și prin creșterea bactericidiei prin activarea defensinelor. *Deoarece modulatorii (ex. vanzacaftor, tezacaftor, deutivacaftor) reduc densitatea bacteriană, sensibilitatea la antibiotice a anumitor agenți patogeni poate fi crescută, datorită efectului de inocul*. Normalizarea compoziției lichidului de suprafață a căilor respiratorii și a secrețiilor de mucus are ca rezultat creșterea clearance-ului mucociliar, un proces care poate reduce toleranța microorganismelor și poate scădea diversitatea genetică intre tulpini. Cu toate acestea, până acum *nu există dovezi că persoanele cu FC își pot opri sau modifica standardul actual de îngrijire (antibiotice, fizioterapie, agenți mucolitici, macrolide etc.) în timp ce sunt pe tratament cu modulatorii CFTR*, mai ales că infecțiile cronice sunt frecvente în FC și pot să nu fie eradicate prin modulatorii CFTR actuali (21, 22).

8. Antifungice în fibroza chistică

În FC accentul principal în infecțiile bronhopulmonare este pe agenții patogeni bacterieni, deoarece aceștia influențează semnificativ funcția pulmonară și rata exacerbărilor. Deși managementul FC s-a concentrat pe tratarea Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus sau mycobacterium nontuberculosis, există dovezi din ce în ce mai numeroase că Aspergillus joacă un rol activ în progresia bolii. Astfel, *Candida albicans* și *Aspergillus fumigatus*, sunt menționate în literatură cu rate de prevalență extrem de variate, de la 5% la 78%. Dacă joacă un rol activ în boală sau sunt simpli ”bystanders” microbieni, rămâne neclar. Speciile de Candida sunt fungi comensali în microbiomul uman și considerate agenți patogeni oportuniști, în special la gazda necompromisă, așa încât devine o dilemă pentru clinicieni cum să interpreteze prezența Candida în spută: contaminant sau agent patogen activ. În mod similar, Aspergillus este o prezență foarte obișnuită în sol și aer, dar poate deveni un agent patogen oportunist în gazda imunocompromisă. Astfel, dificultatea diferențierii între *contaminare, colonizare și infecția activă* va influența decizia dacă să se continue cu culturi de supraveghere sau să inițieze terapia antifungică (23).

S-au formulat diverse criterii pentru diferențierea colonizare-infecție, în care pledează pentru constituirea procesului infecțios următoarele: apariția de noi simptome clinice și/sau înrăutățirea funcției pulmonare; imagistica toracică (infiltrat nou sau îngroșare a pereților căilor respiratorii); lipsa răspunsului la antibiotice; îmbunătățire clinică la terapia antifungică; creșterea nivelului IgG fungice specifice; test Galactomanan (sputa sau lavaj bronho-alveolar) = Pozitiv; bronhoscopie cu lavaj bronho-alveolar/biopsie bronșică/transbronșică): identifacarea fungilor in macrofagele alveolare sau în căile respiratorii/exsudatele alveolare; eritem și/sau ulcerații ale mucoasei; invazia mucoasei de către hife fungice cu inflamație acută (24, 25, 26, 27, 28).

Factorii de risc pentru infecția cu fungi includ vârsta (peste 18 ani), coinfecția cu Pseudomonas Aeruginosa, utilizarea prelungită a antibioticelor orale și inhalatorii, precum și un FEV1 redus.

Ceea ce a devenit cert este că aproximativ *15% dintre persoanele cu FC vor contracta infecția cu Aspergillus fumigatus*. Odată infectați, majoritatea persoanelor cu FC riscă să dezvolte aspergiloză bronho-pulmonară alergică (ABPA) sau bronșită aspergilară (AB). Disfuncția CFTR conferă un risc crescut de colonizare cu specii de Aspergillus. Disfuncția acestei proteine ar provoca un răspuns Th2 amplu la A. fumigatus inhalat, care are ca rezultat răspunsuri imune hiperinflamatorii ce conduc la dezvoltarea ABPA. A nu se uita că disfuncția proteinei CFTR afectează clearance-ul mucociliar prin formarea unui mucus gros și vâscos ce crează un mediu perfect de colonizare, predispunând căile respiratorii la infecții fungice. Pe lângă aceasta, interacțiunea potențială între speciile de Candida și Ps. Aeruginosa ar rezulta în formarea de biofilm (24, 25, 26, 27, 28). Pentru primul episod, se utilizează corticosteroizi în combinație cu un agent antifungic oral (ex. posaconazol). Dacă în linia de tratament există și modulatori CFTR, se va încerca să se reducă durata curelor de tratament. Corticosteroizi orali: Prednisolonul (maxim 40 mg) Dacă nu se observă nicio ameliorare după 4 săptămâni, se va cerceta aderența la tratament precum și existența unei posibile expuneri continui la Aspergillus din mediu. Rezultatele anticorpilor anti-varicelă (IgG) trebuie verificate atunci când se inițiază tratamentul cu steroizi orali pentru ABPA.

Triazolii reprezintă actual terapia de bază a infecției cu fungi (Tabelul 3). Dar, tratamentul este dificil pentru că Aspergillus tinde să devină rezistent la medicamentele antifungice actuale. Utilizarea *vaccinurilor*, înlocuind sau asociate chimioterapiei, pentru a reduce cantitatea de antifungice (limitând astfel rezistența și toxicitatea medicamentelor) este și ea o potențială opțiune. Rezultatele clinice ale *tratamentului combinat* rămân neclare și sunt în general descrise pentru infecțiile fungice, care prezintă dificultăți în tratament. Din acest motive, medicamente foarte puternice (fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazol și rezafungin) sunt în curs de dezvoltare (24, 25, 26, 27, 28).

Tabelul 3. Principalii agenți folosiți în terapiile antifungice

Agentul antifungic	Germenii țintă	Doza	Puterea de recomandare	Calitatea evidențelor
Caspofungin	Aspergillus spp, Candida spp, Rxophiala spp	Incărcare: 70 mg, apoi (< 80 kg) 50 mg 1/zi. La ≥ 80 kg, 70 mg 1/zi	_	_
Amphotericină B liposomală	Aspergillus spp, Candida spp,	Prima zi: 1mg/kgc. 1x/zi. Dacă e tolerată: 3-5 mg 1x/zi	_	_
Itraconazole	Blastomyces, Histoplasma, Aspergillosis spp Candida spp, Coccidioides spp	200 mg de 2x/zi Cu ajustarea dozei prin monitorizare	A	II
Voriconazole	Aspergillus spp, Candida spp, Coccidioides spp Cryptococcus spp	150-200 mg de 2x/zi cu ajustarea dozei prin monitorizare	A	II
Posaconazole	Aspergillus spp, Candida spp,	400 mg de 2x/zi (lichid) 300mg 1x/zi (tablete)	B	II

Particularități importante ale tratamentului antiinfecțios în FC:

- Se evită monoterapia în infecțiile cu Pseudomonas aeruginosa (risc mare de rezistență).
- Dozele sunt mai mari decât în populația generală, deoarece pacienții cu FC au clearance crescut pentru antibiotice.
- Se monitorizează funcția renală, hepatică, nivelurile de aminoglicozide, audiometrie. Dacă se detectează orice deficit de auz sau se raportează tinitus, se va opri terapia cu aminoglicozide și se va trece la tratamente alternative. *N-acetilcisteina (NAC)* ca și antioxidant, are un efect protector împotriva pierderii auzului indusă de aminoglicozide, reducând riscul de ototoxicitate cu 80%. De aceea, există recomandări de administrare orală a N-acetilcisteinei în momentul terapiei cu aminoglicozide intravenoase (ghid Brompton).
- Antibioticele inhalatorii necesită aerosoli specifici administrați prin nebulizatoare dedicate, a căror utilizare trebuie bine cunoscută. De reținut că, chiar dacă pacientul a utilizat corect un antibiotic nebulizat, dacă se intenționează trecerea la o pulbere uscată, prima doză trebuie administrată sub supraveghere pentru a verifica dacă există bronhoconstricție.
- Ținând cont de cele expuse mai sus, terapia se face ideal doar într-un centru specializat pentru FC.

Aşadar, antibioterapia în fibroza chistică este esențială pentru controlul infecțiilor respiratorii cronice, care reprezintă principala cauză de deteriorare pulmonară. Tratamentul trebuie să fie individualizat, ghidat de culturi bacteriene, severitatea bolii și sensibilitatea microorganismelor.

Bibliografie:

1. O'Donnell AE. The Role of Other Bacteria, Fungi, and Viruses in Bronchiectasis. Bronchiectasis. 2017 Sep 6:181–7.
2. Françoise A, Héry-Arnaud G. The Microbiome in Cystic Fibrosis Pulmonary Disease. Genes (Basel). 2020 May 11;11(5):536.
3. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 9th edition - Royal Brompton Hospital 2023
4. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, Carmody LA, Foster BK, Petrosino JF, Cavalcoli JD, VanDevanter DR, Murray S, Li JZ, Young VB, LiPuma JJ. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Apr 10;109(15):5809-14.
5. Elborn JS, Flume PA, Van Devanter DR, Procaccianti C. Management of chronic Pseudomonas aeruginosa infection with inhaled levofloxacin in people with cystic fibrosis. Future Microbiol. 2021 Sep;16:1087-1104.
6. Vitiello A, Blasi F, Sabbatucci M, Zovi A, Miele F, Ponzo A, Langella R, Boccellino M. The Impact of Antimicrobial Resistance in Cystic Fibrosis. J Clin Med. 2024 Mar 16;13(6):1711.
7. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, et al. Complete genome sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen. Nature. 2000 Aug 31;406(6799):959-64.
8. Taylor SL, Woodman RJ, Chen AC, Burr LD, Gordon DL, McGuckin MA, et al.. FUT2 genotype influences lung function, exacerbation frequency and airway microbiota in non-CF bronchiectasis. Thorax. 2017 Apr;72(4):304-310.
9. Maciá MD, Blanquer D, Togores B, Sauleda J, Pérez JL, Oliver A. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa strains causing chronic lung infections. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Aug;49(8):3382-6.
10. Ehsan Z, Clancy JP. Management of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients using inhaled antibiotics with a focus on nebulized liposomal amikacin. Future Microbiol. 2015;10(12):1901-12.
11. Chai YH, Xu JF. How does Pseudomonas aeruginosa affect the progression of bronchiectasis? Clin Microbiol Infect. 2020 Mar;26(3):313-318.
12. Chalmers J, Polverino E, Aliberti S. Bronchiectasis: The EMBARC Manual., 2018 ISBN (electronic): 978-1-84984-098-9
13. DeSimone EM, Tilleman JA, Giles M, Moussa B. Cystic Fibrosis: Update on Treatment Guidelines and New Recommendations. 43(5), p. 16-21 2018; US Pharmacist
14. Cinical Guidlines - Care of adults with cystic fibrosis, Royal Brompton Hospital., 2013
15. Antibiotic treatment for cystic fibrosis – 3rd edition Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group., 2009.
16. Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. PLoS One. 2014 Sep 29;9(9):e108703.
17. Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;2012(7):CD002767.
18. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Oct 1;186(7):657-65.
19. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017 Sep 9;50(3):1700629.

20. Ringshausen FC, Chalmers JD, Pletz MW. Inhaled antibiotics in chronic airway infections, ERS monograph Anti-infectives and the Lung., 2017, ISBN (electronic): 978-1-84984-084-2
21. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):65-124.
22. Blanco-Aparicio M, Saleta Canosa JL, Valiño López P, Martín Egaña MT, Vidal García I, Montero Martínez C. Eradication of Pseudomonas aeruginosa with inhaled colistin in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chron Respir Dis. 2019 Jan-Dec;16:1479973119872513.
23. Elborn JS, Blasi F, Burgel PR, Peckham D. Role of inhaled antibiotics in the era of highly effective CFTR modulators. Eur Respir Rev. 2023 Jan 11;32(167):220154.
24. Magee LC, Louis M, Khan V, Micalo L, Chaudary N. Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. Infect Drug Resist. 2021 Mar 22;14:1141-1153.
25. C. Schwarz et al., Respiratory Fungal Infections in Cystic Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges., Current Fungal Infection Reports., (2023) Schwarz CM, Romanowska J, Rosseau E, Schuette S, Martin-Souto H, Ramirez-Garcia L, Eschenhagen A, Patience. (2023). Respiratory Fungal Infections in Cystic Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. Current Fungal Infection Reports. 17. 1-12. 10.1007/s12281-023-00467-z.
26. 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 Nov 1;54(8):781-6.
27. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J. 2016 Jan;47(1):45-68.
28. Schwarz C, Bouchara JP, Buzina W, Chrenkova V, Dmeńska H, de la Pedrosa EGG, et al. Organization of Patient Management and Fungal Epidemiology in Cystic Fibrosis. Mycopathologia. 2018 Feb;183(1):7-19.

15. TRANSPLANTUL PULMONAR LA PACIENȚII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Claudia Toma

Ghid de practică pentru pneumologi

Fibroza chistică (FC) este o boală genetică autozomal recesivă care afectează în principal aparatul respirator si afectarea pulmonară cronică reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate la acești pacienți. Progresia către insuficiență respiratorie cronică severă este frecventă, iar transplantul pulmonar (TP) devine, în anumite cazuri, singura opțiune terapeutică viabilă (1).

Numărul transplanturilor pulmonare la pacienții cu FC a scăzut, în parte datorită introducerii modulatorilor CFTR care au eficacitate ridicată, îmbunătățind semnificativ evoluția bolii și ratele de supraviețuire. Numărul TP a scăzut în SUA în anul 2021 la 20% din cele efectuate în 2019 (2). În consecință, mulți pacienți aflați pe lista de așteptare pentru transplant au fost retrași după începerea terapiei cu modulatori CFTR (3).

Totuși, transplantul pulmonar rămâne o opțiune terapeutică esențială pentru pacienții care nu răspund adecvat la modulatorii CFTR sau care sunt ineligibili pentru aceste tratamente (4). Decizia de a continua cu transplantul pulmonar implică o evaluare multidisciplinară a stării generale de sănătate a pacientului, a riscurilor potențiale post-transplant și a probabilității de a obține un beneficiu net din procedură (5).

Criteriile de eligibilitate pentru transplantul pulmonar în cazul pacienților cu FC pot varia semnificativ între centrele de transplant. Printre factorii frecvent luați în considerare se numără prezența agenților patogeni multirezistenți, malnutriția, osteoporoza, afectarea hepatică asociată FC și alte comorbidități (6). Este adesea recomandată trimiterea precoce la mai multe centre de transplant pentru a maximiza șansele unui transplant de succes (6,7).

TP este luat în considerare atunci când există un declin semnificativ al funcției pulmonare, de obicei când volumul expirator forțat în prima secundă (VEMS) este sub 40% din valoarea prezisă și când alte terapii medicale și chirurgicale au fost utilizate la maximum fără o îmbunătățire suficientă (4).

1. Rolul pneumologului în procesul de selecție și trimitere

Pneumologul are un rol esențial în:

- recomandarea tratamentului cu modulatori CFTR si monitorizarea progresiei bolii pulmonare;
- identificarea momentului optim de trimitere către un centru de transplant;
- coordonarea evaluării multidisciplinare și menținerea aderenței la tratament pretransplant.

Este recomandată trimiterea precoce la evaluare, ideal când riscul de deces la doi ani depășește riscul operator al transplantului. Astfel de candidați au fost definiți tradițional ca având un risc estimat de deces din cauza bolii pulmonare în decurs de 2 ani mai mare de 50% și, presupunând o funcție adecvată a grefonului, o probabilitate de supraviețuire la 5 ani după transplant de peste 80% (8).

2. Indicații ale transplantului pulmonar la pacienții cu FC

Conform ghidurilor internaționale (ISHLT, ERS/ELF), transplantul pulmonar trebuie luat în considerare în următoarele situații:

Criterii respiratorii:

- VEMS <30% din valoarea prezisă sau între 30-40% la pacienţii la care se observă un declin rapid;
- Declin rapid și susținut al funcției pulmonare (>10% pe an);
- Exacerbări frecvente, severe, care necesită spitalizare;
- Necesitatea oxigenoterapiei sau a ventilației non-invazive;
- Hipercapnie cronică (PaCO□ >50 mmHg) și/sau hipoxemie severă în repaus.

Criterii extrapulmonare:

- Malnutriție severă cu pierdere ponderală refractară la intervenții;
- Infecții repetate cu patogeni multirezistenți (*Burkholderia cepacia*, *Mycobacterium abscessus*);
- Hemoptizie severă recurentă necontrolabilă prin metode conservatoare;
- Pneumotorax recurent care compromite ventilația eficientă.

3. Contraindicații ale transplantului

Absolute:

- Neaderență la tratament;
- Infecție sistemică activă netratabilă;
- Afectare severă ireversibilă a altor organe (hepatică, renală, cardiacă);
- Neoplazii recente (în funcție de localizare și interval liber de boală);
- Patologie psihiatrică severă necontrolată.

Relative:

- Colonizarea cu *B. cepacia complex* (în special genotipurile *cenocepacia* sau *multivorans*);
- Diabet zaharat slab controlat;
- Vârsta avansată (peste 55-60 ani) cu multiple comorbidități.

4. Evaluarea pre-transplant

Evaluarea este complexă, multidisciplinară și include:

- Investigații funcționale respiratorii complete (VEMS, DLCO, gazometrie arterială);
- Imagistică (HRCT torace, eventual PET-CT);
- Evaluare cardiologică completă (ecocardiografie, cateterism cardiac drept dacă există suspiciune de HTP);
- Teste de efort (6MWT);
- Screening infecțios complet (microbiologic și serologic);
- Evaluare nutrițională, psihologică și socială.

5. Aspecte particulare la pacienții cu FC

- Colonizarea cu germeni multirezistenți influențează eligibilitatea și necesită abordări specifice perioperatorii;

- Prezența insuficienței pancreatice și diabetului necesită control metabolic atent post-transplant;
- Este de preferat transplantul bipulmonar (se evită reinfectarea unui plămân transplantat dintr-o sursă contralaterală);
- Majoritatea pacienților beneficiază de imunosupresie standard: tacrolimus, micofenolat și corticosteroid, cu monitorizare atentă a infecțiilor și rejetului cronic.

6. Rezultate post-transplant

- Rata de supraviețuire la 1 an: 86–94%; supraviețuire la 5 ani: 66–73%; supraviețuire la 10 ani: 50-62% (1,9,10);
- Rezultate superioare altor indicații de transplant pulmonar (ex: BPOC sau fibroză pulmonară idiopatică);
- Rata de reabilitare socio-profesională este înaltă la pacienții cu aderență și suport familial adecvat.

7. Urmărirea post-transplant și rolul pneumologului curant

După transplant, pneumologul curant rămâne un partener important al centrului de transplant în:

- monitorizarea funcției pulmonare prin spirometrie, determinarea factorului de transfer, gazometrie și imagistică;
- detecția precoce a rejetului acut și cronic (BOS, RAS);
- identificarea infecțiilor oportuniste și complicațiilor metabolice sau cardiovasculare;
- educația pacientului privind aderența la imunosupresie.
- stabilirea indicaţiei de re-transplant pulmonar.

Transplantul pulmonar la pacienții cu FC are ca scop principal îmbunătățirea calității vieții, mai degrabă decât obținerea unui beneficiu clar de supraviețuire. Cu toate acestea supraviețuirea după transplant se îmbunătăţeşte (supraviețuirea mediană este de circa 10 ani), cu creşterea semnificativă a calităţii vieţii (6).

Printre factorii care influențează evoluția post-transplant se numără prezența complexului *Burkholderia cepacia* (BCC), asociat cu o supraviețuire redusă și considerat adesea o contraindicație pentru transplant în multe centre (1,11). În schimb, alți agenți patogeni asociați FC, precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA), sunt în general gestionabili și nu contraindică transplantul (11).

Continuarea tratamentului cu modulatori CFTR poate fi indicată pentru afectarea extrapulmonară. La pacienţii transplantaţi un studiu a arătat că 1/3 din cei cu FC au oprit tratamentul cu modulatori CFTR, fie din cauza reacţiilor adverse fie din cauza lipsei beneficiilor evidente (12).

Ghidurile emise de Cystic Fibrosis Foundation subliniază importanța trimiterii în timp util pentru evaluarea transplantului pulmonar, în special pentru pacienții cu boală pulmonară severă, hemoptizie semnificativă, indice de masă corporală scăzut sau altă insuficiență de organ (13). Scopul acestor recomandări este de a asigura evaluarea și listarea pacienților înainte ca boala să avanseze într-un stadiu în care transplantul nu mai este fezabil. În cazuri atent selecționate, în care pacienții prezintă atât insuficiență respiratorie, cât și hepatică, poate fi luată în considerare indicația unui transplant combinat pulmonar și hepatic.

8. Reabilitarea post-transplant

Reabilitarea post-transplant pulmonar reprezintă o componentă esențială în îngrijirea pacienților cu FC, contribuind semnificativ la recuperarea funcțională, reintegrarea socială și îmbunătățirea calității vieții. După transplant, pacienții se confruntă adesea cu decondiționare musculară, complicații metabolice și riscuri infecțioase, iar un program de reabilitare structurat ajută la restabilirea capacității de efort și la reducerea morbidității postoperatorii (14). Exercițiile fizice ghidate, combinate cu intervenții educaționale și suport psihologic, s-au dovedit eficiente în creșterea toleranței la efort, menținerea masei musculare și îmbunătățirea statusului funcțional pe termen lung (15). Reabilitarea trebuie inițiată precoce, individualizată și continuată sub supraveghere multidisciplinară, fiind considerată o parte integrantă a tratamentului post-transplant (16).

Concluzii pentru practica clinică

Transplantul pulmonar reprezintă o opțiune terapeutică eficientă pentru pacienții cu fibroză chistică aflați în stadii avansate de boală respiratorie. Această intervenție poate prelungi supraviețuirea și, mai ales, poate îmbunătăți semnificativ calitatea vieții atunci când este indicată corect și gestionată în mod adecvat. Pneumologul are un rol esențial în identificarea timpurie a pacienților eligibili, în coordonarea procesului de evaluare pretransplant și în monitorizarea postoperatorie pe termen lung. O abordare multidisciplinară integrată, alături de o selecție riguroasă a cazurilor, contribuie semnificativ la creșterea șanselor de succes ale transplantului.

Listă abrevieri

FC - Fibroză Chistică
TP - Transplantul Pulmonar
CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
VEMS - Volumul Expirator Forțat în Prima Secundă
ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation
ERS/ELF – European Respiratory Society/European Lung Foundation
PaCO□ - Presiunea Parțială A Dioxidului De Carbon
DLCO – Capaciatea De Difuziune A Monoxidului De Carbon
HRCT – High-Resolution Computed Tomography
PET-CT – Tomografie cu Emisie de Pozitroni și Tomografie Computerizată
HTP – Hipertensiune Pulmonară
6MWT – Six Minute Walk Test
BPOC – Boala Pulmonara Cronica Obstructiva
BOS – Boli de Origine Sistemic
RAS – Rejetul Acut și Cronic
BCC - Burkholderia Cepacia
MRSA - Pseudomonas Aeruginosa și Staphylococcus Aureus Meticilino-Rezistent

Bibliografie:

1. Yeung JC, Machuca TN, Chaparro C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(6):553–60.
2. Cystic Fibrosis Foundation. *Patient registry 2021 annual data report.* Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2022. Available from: https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf
3. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(3):489–96.
4. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1693–1707. doi:10.1056/NEJMra2216474
5. Christie JD, Van Raemdonck D, Fisher AJ. Lung Transplantation. *N Engl J Med.* 2024;391(19):1822–36. doi:10.1056/NEJMra2401039
6. Pilewski JM. Update on Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2022;43(4):821–40. doi:10.1016/j.ccm.2022.07.002
7. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):842–56. doi:10.1055/s-0039-3399554
8. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(12):1349–79.
9. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, Stanojevic S. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant. 2015;34(9):1139–45. doi:10.1016/j.healun.2015.05.003. PMID: 26087666.
10. Gilljam M, Nyström U, Dellgren G, Skog I, Hansson L. Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Sweden. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(3):571–6. doi:10.1093/ejcts/ezw328. PMID: 28364441.
11. Dupont L. Lung Transplantation in Cystic Fibrosis Patients With Difficult to Treat Lung Infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(6):574–9. doi:10.1097/MCP.0000000000000431
12. Ramos KJ, Guimbellot JS, Valapour M, et al. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros.* 2022;21(6):745–52.
13. McLafferty FS, Gray AL. Lung Transplant Referral Considerations for Individuals With Cystic Fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2024;30(6):640–5. doi:10.1097/MCP.0000000000001111
14. Wickerson L, Rozenberg D, Gottesman R, et al. Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(3):276–284.
15. Reffienna M, et al. Early mobilization after lung transplantation: a scoping review. Transpl Int. 2025;38(4):11512.
16. American Thoracic Society. Rehabilitation in lung transplantation: recommended but weakly evidenced. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(1):23–31.

16. REABILITAREA RESPIRATORIE

Bogdan Almajan, Alexandru Florian Crișan

1. Introducere

Reabilitarea pulmonară (RP) este o componentă esențială în gestionarea fibrozei chistice (FC), o tulburare genetică caracterizată prin infecții cronice ale plămânilor și deteriorare progresivă a acestora. Reabilitarea pulmonară implică o abordare multidisciplinară care vizează îmbunătățirea stării fizice și psihologice a pacienților cu FC prin programe structurate de exerciții fizice, tehnici de clearance respirator, aerosoloterapie, suport hidro-electrolitic și nutrițional, educație și intervenții psihosociale.

Aceasta implică o echipă de profesioniști din domeniul sănătății precum: medici specialiști, asistenți medicali, fizioterapeuți, terapeuți respiratori, dieteticieni, psihologi și asistenți sociali. Această abordare multidisciplinară asigură o îngrijire cuprinzătoare, adresându-se tuturor aspectelor sănătății și bunăstării pacientului. Colaborarea dintre furnizorii de servicii medicale sporește eficacitatea programelor de reabilitare pulmonară.

1.1. Importanța reabilitării pulmonare în FC

Reabilitarea pulmonară este crucială pentru gestionarea FC, deoarece ajută la ameliorarea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare. Activitatea fizică regulată a demonstrat că menține și îmbunătățește funcția pulmonară, crește toleranța la efort și reduce frecvența și severitatea exacerbărilor respiratorii (1). De asemenea, RP se concentrează și asupra manifestărilor extrapulmonare ale bolii, tratând slăbiciunea musculară și decondiționarea (2), probleme comune la pacienții cu FC din cauza bolii cronice și a inactivității.

1.2. Obiectivele reabilitării pulmonare în FC

Obiectivele principale ale reabilitării pulmonare în FC includ:

- *Îmbunătățirea funcției pulmonare:* programele de RP încorporează exerciții aerobice și de rezistență care vizează mușchii scheletici și respiratori, îmbunătățind ventilația și schimbul de gaze. Studiile au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor funcției pulmonare, cum ar fi volumul expirator forțat (VEMS) după programele de exerciții structurate (3).
- *Îmbunătățirea calității vieții:* programele de RP ajută la reducerea simptomelor precum dispneea (lipsa de aer) și fatigabilitate (oboseală), permițând pacienților să participe mai activ la activitățile zilnice și îmbunătățindu-le calitatea generală a vieții. Beneficiile psihologice ale exercițiilor fizice, inclusiv reducerea anxietății și depresiei, sunt de asemenea bine documentate (4).
- *Reducerea exacerbărilor:* prin îmbunătățirea curățării mucusului din căile respiratorii și sporirea funcției imunitare, RP poate reduce frecvența și severitatea exacerbărilor pulmonare, ducând la mai puține spitalizări și la o calitate a vieții mai bună(5).
- *Promovarea autogestionării:* educația medicală este o componentă cheie a RP, oferind pacienților și îngrijitorilor cunoștințe despre gestionarea bolii, tehnici de curățare a căilor respiratorii și importanța respectării terapiilor prescrise. Această

abordare holistică încurajează pacienții să joace un rol activ în îngrijirea lor promovând un stil de viață sănătos (6).

- *Îmbunătățirea stării psihologice:* reabilitarea pulmonară nu îmbunătățește doar sănătatea fizică, ci are și beneficii psihologice semnificative. Ajută la reducerea anxietății și depresiei, tulburări comune la pacienții cu FC din cauza naturii cronice a bolii. Interacțiunea socială și suportul oferit în timpul sesiunilor de RP pot îmbunătăți bunăstarea mentală și calitatea generală a vieții (7).
- *Oferirea suportului nutrițional:* nutriția joacă un rol critic în sănătatea generală a pacienților cu FC. Programele de RP includ adesea consiliere nutrițională pentru a aborda nevoile dietetice specifice ale pacienților cu FC, ajutându-i să mențină o greutate optimă și să își satisfacă necesitățile energetice (8).

2. Exerciții fizice recomandate

Exercițiul fizic regulat este esențial pentru persoanele cu FC, deoarece ajută la îmbunătățirea funcției pulmonare, a condiției cardiovasculare, la întărirea mușchilor, creșterea flexibilității și, în general, la îmbunătățirea stării de sănătate fizică. Exercițiile joacă un rol crucial în menținerea unei greutăți sănătoase, îmbunătățirea densității osoase și a bunăstării mentale. De asemenea, promovează mobilizarea și eliminarea mucusului din plămâni, ceea ce poate reduce frecvența infecțiilor respiratorii și a exacerbărilor, îmbunătățind astfel calitatea vieții și prelungind speranța de viață a pacienților cu FC (9).

2.1. Tipuri de exerciții fizice

Exercițiile aerobice îmbunătățesc sănătatea cardiovasculară și capacitatea pulmonară prin activități precum mersul pe jos, ciclismul și înotul. *Antrenamentele de forță* cresc masa musculară și densitatea osoasă folosind de exemplu greutăți și benzi de rezistență. *Exercițiile de flexibilitate* îmbunătățesc amplitudinea mișcărilor și previn accidentările prin exerciții precum cele de întinderi. *Exercițiile de respirație* sporesc eficiența respiratorie și ajută la curățarea mucusului prin tehnici precum respirația diafragmatică și cea cu buzele țuguiate (strânse).

A. Exerciții aerobice (10)

- Exemple: mers pe jos, ciclism, înot, jogging, dans, etc.
- Recomandări: se recomandă efectuarea exercițiilor de intensitate moderată spre viguroasă timp de cel puțin 150 de minute pe săptămână, distribuite pe majoritatea zilelor săptămânii.
- Beneficii: îmbunătățesc sănătatea cardiovasculară, ajută la gestionarea greutății, măresc capacitatea pulmonară și cresc rezistența generală la efort (10).

B. Antrenament de forță

- Exemple: ridicarea greutăților, exerciții cu benzi de rezistență, exerciții cu greutatea corporală (de exemplu, flotări, genuflexiuni).
- Recomandări: se recomandă efectuarea antrenamentelor de forță cel puțin de două-trei ori pe săptămână, concentrându-se pe grupurile musculare principale.
- Beneficii: măresc forța musculară, îmbunătățesc densitatea osoasă, îmbunătățesc postura și susțin o mai bună mecanică respiratorie (10).

C. Exerciții de flexibilitate

- Exemple: stretching, yoga, pilates, tai chi.
- Recomandări: se recomandă efectuarea exercițiilor de flexibilitate zilnic sau cel puțin de trei ori pe săptămână, menținând fiecare întindere timp de 20-30 de secunde.
- Beneficii: îmbunătățesc amplitudinea mișcărilor, reduc riscul de accidentări, îmbunătățesc coordonarea musculară și promovează relaxarea (9).

D. Exerciții respiratorii

- Exemple: respirația diafragmatică, respirația cu buzele strânse, exerciții de respirație profundă, tuse cu huff, etc.
- Recomandări: se recomandă practicarea zilnică sau conform recomandărilor unui terapeut respirator, concentrându-se pe inspirații lente și profunde și expirații controlate.
- Beneficii: îmbunătățesc eficiența respiratorie, reduc dificultățile de respirație, ajută la curățarea mucusului și promovează relaxarea (9).
-

2.2. Prescripția și individualizarea exercițiilor

Prescripția eficientă a exercițiilor pentru pacienții cu fibroză chistică implică o abordare personalizată care ia în considerare nevoile și capacitățile unice ale fiecărui individ. Această abordare asigură că programul de exerciții este atât eficient, cât și sigur, promovând aderența pe termen lung și rezultate optime pentru sănătate.

Înainte de inițierea unui program de exerciții, o evaluare minimală a nivelului de fitness de bază al pacientului este crucială pentru a evalua capacitatea funcțională, limitele pacientului, cât și recomandări privind dozarea efortului în condiții de siguranță. Aceasta include evaluarea funcției pulmonare prin spirometrie, măsurarea toleranței la efort cu teste precum testul de mers de șase minute (TM6), și evaluarea forței și flexibilității musculare. Aceste evaluări oferă un punct de plecare clar și ajută la stabilirea unor obiective realiste și realizabile.

- Spirometrie: măsoară funcția pulmonară, în special FEV_1, pentru a stabili starea de sănătate respiratorie.
- Testul de mers de șase minute (TM6): evaluează capacitatea aerobică și rezistența prin măsurarea distanței parcurse în șase minute.
- Teste de forță și flexibilitate musculară: evaluează forța diferitelor grupuri musculare și amplitudinea mișcărilor articulațiilor, esențiale pentru adaptarea exercițiilor de forță și flexibilitate.

Pe baza rezultatelor evaluării, programele de exerciții ar trebui individualizate pentru a răspunde nevoilor și limitărilor specifice ale fiecărui pacient. Acest lucru asigură că regimul de exerciții este atât provocator, cât și realizabil, promovând îmbunătățiri continue fără a provoca stres sau accidentări. Caracteristicile programelor sunt:

- *Adaptabilitate:* programele ar trebui să fie flexibile pentru a se adapta la schimbările stării de sănătate, rutinei zilnice și preferințelor pacientului.
- *Suprasolicitare progresivă:* creșterea treptată a intensității, duratei și complexității exercițiilor pentru a provoca continuu corpul și a stimula îmbunătățirea.

- *Continuitate:* asigurarea reușitei terapiei se bazează pe efectuarea programelor de kinetoterapie respiratorie atât in prezența, cât și în absența exacerbărilor.
- *Plăcere și varietate:* incorporarea activităților pe care pacientul le găsește plăcute pentru a spori aderența și a preveni monotonia. Varietatea în exerciții ajută, de asemenea, la lucrul cu diferite grupuri musculare și la evitarea accidentărilor prin suprasolicitare.

2.3. Rolul experților din sănătate

O abordare multidisciplinară este esențială pentru implementarea cu succes a unui program de reabilitare pulmonară pentru pacienții cu fibroză chistică. Colaborarea dintre diferiți profesioniști din domeniul sănătății asigură o îngrijire completă și coordonată, adresând toate aspectele sănătății și bunăstării pacientului. Astfel echipa multidisciplinară include (7):

- Medici pneumologi: oferă supraveghere medicală și gestionează aspectele respiratorii ale FC. Medicii monitorizează funcția pulmonară a pacientului, ajustează tratamentele medicamentoase și oferă îndrumări privind siguranța exercițiilor.
- Fizioterapeuți: proiectează și supraveghează programul de exerciții, concentrându-se pe condiționarea fizică și îmbunătățirea funcțională. Ei evaluează nivelul de fitness al pacientului, dezvoltă planuri de exerciții personalizate și monitorizează progresul acestuia, asigurându-se că exercițiile sunt realizate corect și în siguranță. Educă pacienții asupra tehnicilor corecte de respirație si monitorizează sănătatea respiratorie. Aceștia sunt responsabili de instruirea pacienților în tehnici de curățare a căilor respiratorii și în utilizarea corectă a dispozitivelor respiratorii, cum ar fi aparatele de presiune pozitivă expiratorie (PEP) și vestele de oscilație de perete toracic de înaltă frecvență (HFCWO).
- Dieteticieni: oferă îndrumare nutrițională pentru a sprijini cerințele energetice crescute ale exercițiilor. Ajută pacienții să mențină o greutate optimă și să își îndeplinească nevoile nutriționale specifice, ceea ce este esențial pentru susținerea sănătății generale și a funcției respiratorii.
- Psihologi și asistenți sociali: oferă suport psihologic și social, ajutând pacienții să gestioneze stresul, anxietatea și alte probleme emoționale asociate cu FC. Ei sprijină pacienții în adaptarea la cerințele zilnice ale tratamentului și în îmbunătățirea calității vieții lor.

3. Tehnici de clearance respirator

Curățarea eficientă a căilor respiratorii este esențială în gestionarea fibrozei chistice deoarece ajută la eliminarea mucusului gros și lipicios din plămâni, reducând riscul de infecții și menținând funcția pulmonară. Curățarea regulată a căilor respiratorii previne blocajele, scade frecvența exacerbărilor respiratorii și îmbunătățește sănătatea respiratorie generală. Acest proces este vital pentru prevenirea deteriorării pe termen lung a plămânilor și asigurarea unei calități mai bune a vieții pentru pacienții cu FC (11).

3.1. Tehnici tradiționale de curățare a căilor respiratorii

3.1.1. Fizioterapia toracică

Tehnici: include *percuția*, *vibrația* și *drenajul postural* (12).

a) **Percuția:** lovire ritmică pe peretele toracic pentru a slăbi mucusul.

- Metodă: îngrijitorul formează o cupă cu mâinile și efectuează lovituri ritmice, blânde pe peretele toracic al pacientului, urmând un tipar sistematic (Figura 1). Fiecare sesiune durează de obicei aproximativ 3-5 minute pe zonă, acoperind toate segmentele principale ale plămânilor.
- Beneficii: ajută la dezlipirea mucusului, facilitând eliminarea acestuia prin tuse. Este deosebit de util pentru pacienții care au dificultăți cu alte metode de curățare a căilor respiratorii.
- Limitări: percuția poate fi fizic solicitantă atât pentru pacient, cât și pentru îngrijitor. Necesită o pregătire adecvată pentru a evita disconfortul sau accidentarea.

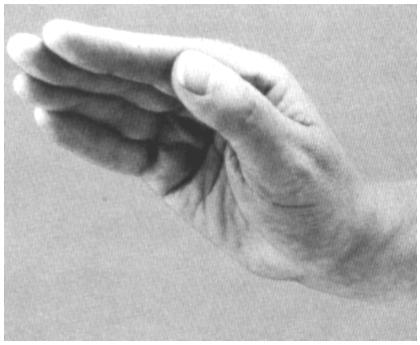


Figura 1. Poziția corectă a mâinii în timpul percuției

b) **Vibrația:** utilizarea unui dispozitiv mecanic sau manual pentru a crea vibrații care ajută la dislocarea mucusului (Figura 2).

- Metodă: după percuție, îngrijitorul plasează mâna plată sau un vibrator mecanic pe pieptul pacientului. În timpul expirării, aplică presiune blândă și creează vibrații prin tensionarea și relaxarea rapidă a mușchilor brațului. Această tehnică se repetă pentru fiecare segment pulmonar.
- Beneficii: ajută la deplasarea mucusului către căile respiratorii mai mari, unde poate fi eliminat mai ușor. Este adesea folosită în combinație cu alte tehnici precum percuția și drenajul postural.
- Limitări: la fel ca percuția, necesită aplicare atentă pentru a fi eficientă și sigură. Poate fi, de asemenea, mai puțin eficientă în zonele profund afectate.

Figura 2. Vibrația

c) **Drenajul postural modificat:** folosirea gravitației pentru a ajuta la drenarea mucusului din diferite părți ale plămânilor prin poziționarea pacientului în diverse moduri (Figura 3).

- Metodă: pacientul se așază în poziții specifice, cum ar fi culcat pe o parte, pe spate sau pe burtă, adesea cu capul mai jos decât pieptul. Aceste poziții sunt menținute timp de aproximativ 5 minute pentru a permite drenarea eficientă a mucusului.
- Beneficii: această tehnică este eficientă în drenarea mucusului din segmentele specifice ale plămânilor. Poate fi efectuată acasă, făcând-o convenabilă pentru utilizarea regulată.
- Limitări: drenajul postural poate fi inconfortabil, în special pentru pacienții cu dificultăți respiratorii severe. Necesită timp și uneori asistență din partea unui îngrijitor. Drenajul postural este o tehnică pasivă care nu crește capacitatea de efort. Drenajul postural modificat, fără a poziționa pacientul cu capul în jos este o tehnica la fel de eficientă și are avantajul că este mai compliantă și nu produce reflux gastroesofagian sau disconfort.

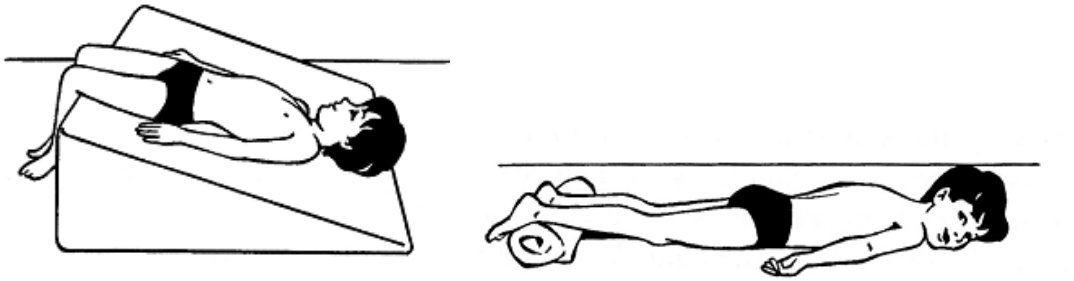


Figura 3. Drenajul postural clasic (stânga), drenaj postural modificat (dreapta)

3.1.2. Ciclul activ al tehnicilor respiratorii (CATR)

Ciclul activ al tehnicilor respiratorii este o metodă structurată folosită pentru a curăța mucusul din plămâni, utilizată frecvent de persoanele cu fibroză chistică și alte afecțiuni respiratorii. Ciclul activ al tehnicilor respiratorii combină diferite exerciții de respirație pentru a îmbunătăți curățarea mucusului și funcția pulmonară (12). Orice CATR va cuprinde următoarele elemente (Figura 4):

1) Controlul respirației

- Obiectiv: relaxarea căilor respiratorii și reducerea oricărei strângeri care ar putea apărea din cauza tusei sau a scurtării respirației.
    - Metodă: așezați-vă confortabil, cu umerii relaxați.
    - Respirați ușor pe nas, folosind partea inferioară a pieptului, lăsând burta să se ridice și să coboare cu fiecare respirație.
    - Mențineți respirațiile lente și constante.
    - Continuați timp de câteva respirații până vă simțiți calmi și în control.

2) Exerciții de expansiune toracică

- Obiectiv: slăbirea mucusului prin creșterea volumului pulmonar și a fluxului de aer.
    - Metodă: inhalați profund pe nas, extinzând pieptul cât mai mult posibil.
    - Țineți respirația timp de 2-3 secunde.

- Expirați ușor și complet, prin gura deschisă și cu buzele țuguiate.
- Repetați de 3-4 ori.
- Asigurați-vă că nu hiperventilați; faceți pauze dacă vă simțiți amețit.

3) **Tehnica expirației forțate (Huffing)**
   - Obiectiv: mutarea mucusului din căile respiratorii mai mici în cele mai mari, unde poate fi eliminat mai ușor prin tuse.
   - Metodă: inspir adânc pe nas.
     - Păstrați gura deschisă și folosiți mușchii abdominali pentru a forța aerul să iasă într-un huff (ca și cum ați aburi o oglindă), menținând gâtul deschis pentru a evita colapsul căilor respiratorii.
     - Realizați 1-2 huff-uri, urmate de respirație relaxată pentru a preveni accesele de tuse.
     - Huffing-ul poate varia în intensitate, în funcție de locația mucusului; huff-uri mai puternice pentru căile respiratorii superioare și huff-uri mai blânde pentru cele inferioare.

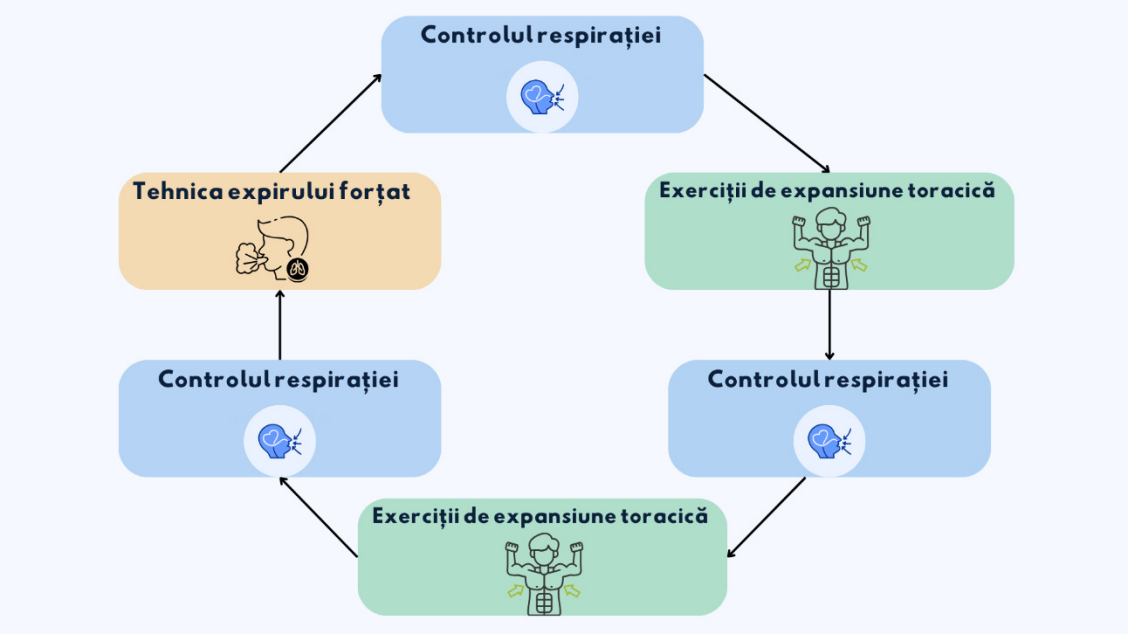


Figura 4. Model de CATR

Pașii ciclului activ al tehnicilor respiratorii

1. Începeți cu controlul respirației: respirați relaxat timp de 1-2 minute pentru a pregăti căile respiratorii.
2. Expansiune toracică: realizați 3-4 respirații de expansiune toracică, urmate de controlul respirației.
3. Repetați după necesitate: continuați alternarea între controlul respirației și expansiunea toracică până când simțiți că mucusul se slăbește.
4. Realizați huffing-ul: folosiți tehnica expirației forțate pentru a muta mucusul către căile respiratorii mai mari.
5. Repetați ciclul: alternați între aceste tehnici până când simțiți că mucusul a fost curățat sau conform recomandărilor medicului.

3.2. Dispozitive moderne de curățare a căilor respiratorii

Dispozitivele moderne de curățare a căilor respiratorii sunt esențiale pentru îmbunătățirea funcției pulmonare și pentru facilitarea curățării mucusului la pacienții cu fibroză chistică. Aceste dispozitive oferă soluții eficiente și adesea mai puțin solicitante fizic decât tehnicile tradiționale. Iată o descriere detaliată a principalelor dispozitive moderne utilizate.

3.2.1. Dispozitive cu presiune expiratorie pozitivă (PEP)

Dispozitivele PEP creează o rezistență în timpul expirării, generând o presiune pozitivă care ajută la menținerea căilor respiratorii deschise și la deplasarea mucusului către căile respiratorii mai mari (13). Pacienții expiră printr-un dispozitiv PEP, ceea ce generează o presiune inversă care stentează deschiderea căilor respiratorii (Figura 5).

- *Metodă:*
  - Pacientul așează masca PEP pe față sau folosește un dispozitiv bucal.
  - Respiră normal prin dispozitiv și apoi expiră cu o ușoară forță împotriva rezistenței oferite de PEP.
  - Acest proces este repetat de mai multe ori, de obicei de 10-20 de respirații pe sesiune.
- *Beneficii:*
  - Dispozitivele PEP sunt ușor de utilizat și portabile, permițând pacienților să efectueze curățarea căilor respiratorii independent.
  - Sunt eficiente în îmbunătățirea funcției pulmonare și a curățării mucusului, fiind adesea utilizate în combinație cu alte terapii.
- *Limitări:*
  - Necesită instruire adecvată pentru a asigura utilizarea corectă.
  - Poate fi necesar un anumit grad de coordonare și capacitate respiratorie pentru a obține rezultate optime.

Figura 5. Dispozitiv PEP

3.2.2. Dispozitive cu presiune expiratorie oscilantă (OPEP)

Aceste dispozitive combină presiunea pozitivă de expirație cu oscilațiile pentru a mobiliza și elimina mucusul din căile respiratorii. OPEP previne închiderea prematură a bronhiilor, ajută la mobilizarea sputei, care poate fi ulterior eliminat prin tehnica de expir forțat sau tuse. Dispozitivele OPEP creează o presiune pozitivă în timpul expirării și generează oscilații care ajută la slăbirea mucusului și la facilitarea expulzării acestuia. Oscilațiile sunt produse de o bilă sau un alt mecanism intern care vibrează atunci când pacientul expiră prin dispozitiv (14). OPEP generează o presiune pozitivă oscilantă, controlată, producând întreruperi ale fluxului expirator în momentul când se respiră prin el.

Există mai multe dispozitive OPEP: Flutter VRP1, Dispozitivul Acapella, RC-Cornet, Shaker sau Aerobika (Figura 6) (15).

- *Metodă:*
  - Bolnavul trebuie să stea confortabil, să ţină dispozitivul OPEP orizontal, să efectueze un inspir maxim, apoi să introducă aparatul în gură, să-şi ţină respiraţia timp de 3 secunde, ţinând buzele strânse în jurul piesei bucale şi să expire normal şi profund, ţinând obrajii supţi şi încordaţi, utilizând metoda expirului abdominal neforţat, cu relaxarea muşchilor toracelui superior. Se repetă inspirul pe nas şi expirul prin OPEP contra rezistenței date de dispozitiv.
  - În timpul expirului prin dispozitiv, mingea de oţel este repetat împinsă de presiunea aerului. Aceasta determină vibraţii interne în sistemul respirator al bolnavului care sunt declanşate de variaţiile repetate ale fluxului de aer expirat şi de oscilaţiile endobronşice.
  - 10-15 respiraţii, urmate de expectoraţie de mucus, care se repetă până când bolnavul simte că a expectorat tot mucusul.
- *Beneficii:*
  - Generează o presiune pozitivă oscilantă controlată automat; bolnavul este astfel protejat împotriva colabării căilor respiratorii, ca şi împotriva oricărei presiuni crescute prelungite care poate să apară dacă nu se respectă instrucţiunile de utilizare.
  - Permite o modulare a presiunii şi a frevenţei oscilatorii a fluxului aerian, astfel bolnavul induce maximul de vibraţii ale pereţilor bronşici care vor favoriza clearance-ul căilor aeriene mici.
  - Mobilizează secrețiile, îmbunătățește ventilaţia pulmonară şi uşurează respiraţia.
  - Sunt de mărimi reduse astfel pot fi utilizate de bolnav în orice moment.
- *Limitări:*
  - Necesită participarea activă a pacientului, înțelegerea și aplicarea tehnicii de respirație.
  - Necesită instruire corectă oferită de fizioterapeut.

Figura 6. Modele OPEP

3.2.3. Terapia prin compresiune toracică de înaltă frecvență

HFCWO implică utilizarea unei veste/jachete gonflabile externe care acoperă torsul pacientului și creează o presiune variabilă între 5 – 10 cm H_2O (Figura 7). Vesta este atașată la un compresor generator de impulsuri de aer cu unul sau două furtunuri care umflă și dezumflă rapid vesta, producând oscilații ale peretele toracic de diferite frecvențe între 5–25 Hz (16). Sistemul special de distribuire pulsatilă determină compresii toracice de înaltă frecvență pentru a mobiliza secrețiile. Se crede că cele „mai bune" frecvențe de compresiune sunt acelea care asociază rata cea mai înaltă a fluxului expirator şi cele mai înalte volume expiratorii (16).

- *Metodă:*
  - Vesta de diferite mărimi se conectează la compresor şi se începe terapia la presiuni şi frecvenţe joase, apoi se ajustează spre optimul de terapie şi cât tolerează pacientul. Terapia prin compresiune toracică de înaltă frecvenţă se opreşte la aproximativ fiecare 5-minute pentru a realiza expirul forţat (huff) sau tusea.
- *Beneficii:*
  - Mobilizează secrețiile.
  - Poate fi asociată cu tehnicile de clearance respirator și exercițiile fizice, mai ales în perioadele de pauză.
  - Tehnică de utilizat în situații speciale de boală când tehnicile active și exercițiile fizice nu pot fi executate sau sunt executate rareori.
- *Limitări:*
  - Tehnică pasivă, care nu crește capacitatea pulmonară sau fitness-ul cardio-respirator.
  - Un inconvenient în aplicarea practică a acestei tehnici este costul ridicat al echipamentului.
  - Nu se poate utiliza în osteoporoza/osteopenia, embolie pulmonară, hemoptizii, instabilitate hemodinamică, fracturi costale, traumatisme cervicale, dureri toracice.
  - McIlwaine a emis ipoteza că, în timp ce HFCWO îndeplinește criteriile pentru mobilizarea mucusului folosind fluxul de aer expirator și oscilație, nu există niciun mecanism de ventilație în spatele regiunilor obstrucționate ale plămânului. În plus, folosind o jacheta externă presurizată cu 5 – 10 cm H_2O pe

peretele pieptului s-a dovedit că scade volumul expirator cu 10 – 50% şi acest lucru poate provoca o anumită închidere a căilor respiratorii (16).

Figura 7. Vesta HFCWO

3.2.4. Drenajul autogen

Utilizând fluxul expirator, la volume pulmonare diferite (joase, medii sau înalte, în funcţie de localizarea periferică, mijlocie sau centrală a secreţiilor), se mobilizează mucusul din întreg arborele bronşic. Ajustând respiraţia la volume pulmonare diferite şi adaptând forţa expirului, se va determina doar o creştere minimă a rezistenţei bronşice şi se va menţine compresia aerului alveolar la valori scăzute, astfel împiedicându-se colapsul precoce al căilor aeriene (17). De asemenea, uşurează eforturile expiratorii şi scade riscul apariţiei respiraţiei paradoxale.

Drenajul autogen poate fi privit ca o modificare a TEF (tehnica expirului forţat din cadrul ciclului activ al tehnicilor respiratorii), principalul scop al acestei tehnici fiind de a determina un flux expirator individual „ideal" care să fie destul de înalt pentru mobilizarea şi transportul secreţiilor, dar suficient de jos, sub o valoare a presiunii transtoracice pozitive care să determine colabarea bronşică (Figura 8) (17).

- *Metodă:*
  - Pacientul și terapeutul aleg o poziţie care stimulează respiraţia (şezând sau culcat), urmat de curăţarea căilor aeriene superioare (nas, gât). Fiecare respiraţie cuprinde:
    - Inspirul: se inspiră uşor pe nas, la volumele pulmonare joase, mijlocii sau înalte (în funcţie de localizarea mucusului), menţinând căile aeriene superioare deschise.

- Apnee post-inspiratorie de 3-4 secunde, timp în care toate căile aeriene superioare sunt menţinute deschise, favorizând umplerea uniformă a tuturor zonelor pulmonare. În timpul acestei faze, un volum suficient de aer ajunge în spatele obstrucţiei.
- Expirul: se realizează pe nas sau pe gură, deschisă pe jumătate. Forţa expiratorie va fi astfel dozată, încât suflul expirator să atingă nivelul cel mai ridicat, fără a determina obstrucţia căilor aeriene. Este un expir accelerat, dar nu violent. Expirând corect, mucusul poate fi auzit clar şi poate fi simţit punând mâna pe regiunea toracică superioară. Frecvenţa vibraţiei mucusului, ne oferă o apreciere asupra cantităţii de mucus. Tusea trebuie evitată pe cât posibil. Odată ce secreţiile sunt mobilizate, se cresc volumele respiratorii care fac ca secreţiile să fie colectate în căile aeriene centrale. Bolnavul elimină apoi secreţiile printr-un expir forţat (huff). Ciclul se repetă, până ce plămânul devine curat, sau maximum 40 de minute.

- *Beneficii:*
  - Mobilizează secreţiile.
  - Consum energetic al pacientului mai mic faţă de alte tehnici.
  - Inducerea rară a bronhospasmului.
  - Poate fi efectuată de bolnav, fără ajutor.
- *Limitări:*
  - Timp mai lung necesar pentru efectuare.
  - Din punct de vedere practic, iniţial bolnavul trebuie îndrumat de un fizioterapeut experimentat, necesitând un timp mai îndelungat pentru a-şi dezvolta anumite abilităţi legate de detectarea nivelului secreţiilor şi implicit a nivelului volumelor pulmonare necesare.

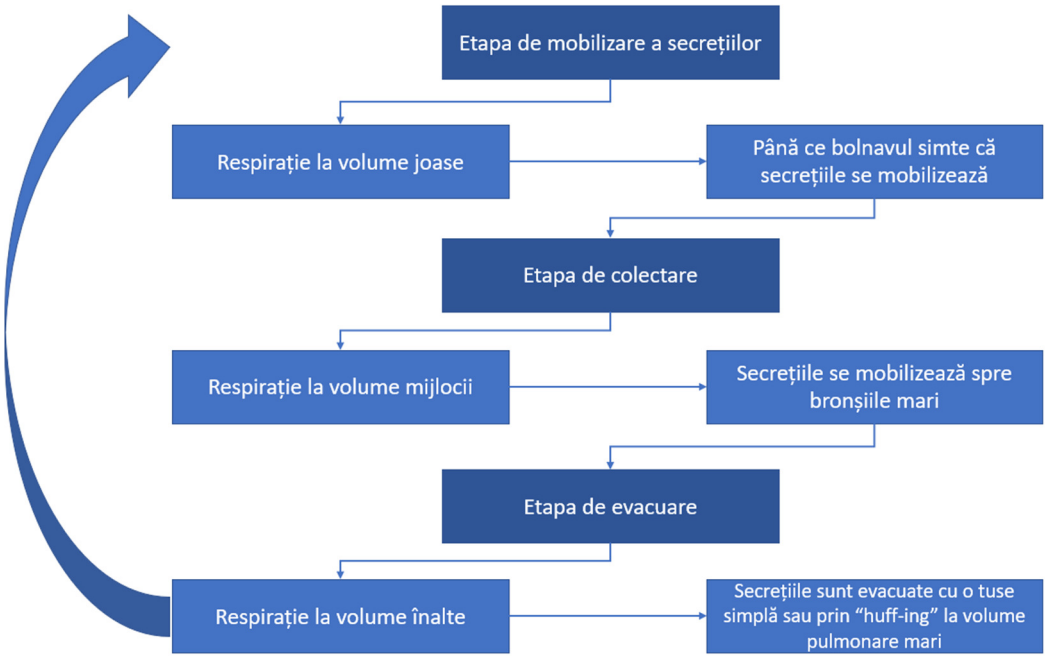


Figura 8. Drenajul autogen

3.2.5. Presiunea expiratorie pozitivă înaltă – PEP I

Tehnica PEP I presupune efectuarea de manevre de expir forţat împotriva rezistorului măştii PEP. Tehnica presupune două faze (16):

1. Faza de mobilizare: efectul terapiei cu presiune înaltă pe mască PEP este explicat de creşterea fluxului aerian colateral, în zonele subventilate. Aerul expirat din acele zone va mobiliza secreţiile ca produc obstrucție. În plus, un expir forţat, împotriva unei sarcini rezistive marcate, va scoate aerul din zonele hiperinflate în cele neobstruate şi atelectatice. Mobilizarea dopurilor de mucus este realizată prin dilatarea căilor aeriene realizată de efectul presiunii retrograde.
2. Faza de transport: la fel ca în TEF, deplasarea punctului de presiune egală spre gură datorită expirului forţat şi încorporarea progresivă a căilor aeriene periferice, în segmentul comprimat din aval, reprezintă dovada eficacităţii metodei.

- *Metodă:*
  - Bolnavul în şezând cu coatele aşezate pe masă şi umerii ridicaţi spre gât pentru a susţine vârfurile pulmonare. Pacientul va respira prin masca PEP conectată la un spirometru; se efectuează o curbă flux-volum bazală; se repetă curba flux-volum prin mască utilizând seria întreagă de rezistori. Rezistorul ales va fi acela care va produce un grafic cu capacitate vitală forțată (CVF) maximală, sub formă de platou şi nu curbă.
  - Respiraţia cu PEP se efectuează de aproximativ 8-10 ori folosind un volum inspirator în creştere, apoi bolnavul inspiră la nivelul capacităţii pulmonare totale şi efectuează o manevră de expir forţat împotriva rezistorului. Astfel, se reuşeşte mobilizarea secreţiilor, de obicei, prin manevre de tuse, la volume pulmonare joase.
  - După expectorarea sputei se repetă aceleaşi ciclul de respirații până ce nu se mai elimină secreţii.
  - Trebuie avut grijă să nu se oprească expirul forţat până nu este atins volumul rezidual; se obțin presiuni expiratorii susţinute la valori între 40 şi 100 cm H_2O.
  - Dimensiunea rezistorului este determinată individual printr-o metodă spirometrică. Pentru acest scop masca PEP este conectată la un spirometru şi bolnavul efectuează manevre de expir la capacitatea vitală forţată prin intermediul rezistorilor cu diferite diametre.
  - Rezistorii sunt aleşi pe baza principiului de omogenizare maximă a comportamentului expirator a diferitelor segmente pulmonare, aşa cum rezultă din aspectul curbei flux – volum.
- *Beneficii:*
  - Mobilizează eficient secreţiile, chiar şi în situații de boală avansată.
  - Omogenizare progresivă a comportamentului expirator al diferitelor unități pulmonare.
- *Limitări:*
  - Necesită cooperare din partea pacientului, astfel se efectuează de obicei peste vârsta de 4 ani.

- Ușoară dificultate în alegerea corectă a rezistorului optim.
- Nu toate PEP au inclus manometrul, foarte important în individualizarea terapiei.
- Necesită ghidare de un fizioterapeut experimentat, mai ales la sugar și copilul mic.
- La pacienții necooperanți sau sugari efortul expirator forțat trebuie înlocuit cu compresiunea toracică.

3.2.6. 3.2.6. Ventilația intrapulmonară percusivă (IPV)

- *Metodă:*
  - IPV este o tehnică de ventilație care utilizează un dispozitiv capabil să furnizeze mici explozii de flux de aer comprimat la viteze mari, suprapuse peste modelul de respirație spontană. Acest mecanism determină oscilații ale presiunii căilor respiratorii între 5 și 35 cm H□O și face ca pereții acestora să vibreze sincron cu aceste oscilații. Elementul central al sistemului este Phasitron®, un dispozitiv bazat pe un venturi oscilant, alimentat cu gaz comprimat la presiuni cuprinse între 0,6 și 6 bar, care generează oscilații în intervalul de 80–650 cicluri pe minut (18). Impulsurile de gaz cu frecvență înaltă produc expansiunea plămânilor, induc vibrații și dilatarea căilor respiratorii și favorizează pătrunderea gazului în unitățile pulmonare distale, dincolo de mucusul acumulat (Figura 9).

Figura 9. Dispozitiv IPV

- IPV poate fi folosit cu o mască bine potrivită. Frecvența, presiunea și raportul inspirator-expirator pot să fie adaptate în timpul IPV. Ajustarea variabilelor IPV depinde de patologia pacientului (18). Frecvențe înalte (250 - 300

cicluri/min) și presiuni joase (8-20 cm H2O) sunt utilizate pentru mobilizarea secrețiilor, în atelectazie, bronhospasm și pentru a îmbunătăți ventilația și schimbul de gaze. Scăzut se folosesc frecvente (80-150 cicluri/min) si presiuni mari (40-80 cm H2O) pentru a lucra asupra complianței toraco-pulmonare și pentru a stimula dezvoltarea și creșterea plămânilor (18).

- *Limitări:*
  - Utilizarea IPV trebuie evitată la pacienții cu pneumotorax nedrenat și cu hemoptizie.
  - Costuri extrem de ridicate.
- *Beneficii:*
  - Mobilizarea secrețiilor.
  - Îmbunătățirea eficienței și distribuției ventilației.
  - Sistem alternativ de livrare a bronhodilatatoarelor.
  - Determină percuții și vibrații intratoracale.
  - Oferă un sistem alternativ de livrare a presiunii expiratorii pozitive în plămâni.
  - IPV în poziție verticală la frecvență înaltă de 300 cicluri/min. cu presiuni între 10-12 cm H2O nu induce, nici nu agravează refluxul gastro-esofagian.

Listă abrevieri:

RP – Reabilitare pulmonară
FC – Fibroză chistică
TM6 – Test de mers de 6 minute
CATR – Ciclul activ al tehnicilor respiratorii
VEMS – Volum expirator maximal în prima secundă
PEP – Presiune expiratorie pozitivă
OPEP – Presiune expiratorie pozitivă oscilantă
HFCWO – Oscilații toracale cu frecvență înaltă
IPV – ventilație intrapulmonară percusivă
CVF – capacitate vitală forțată

Bibliografie

1. Kalamara EI, Ballas ET, Pitsiou G, Petrova G. Pulmonary rehabilitation for cystic fibrosis: A narrative review of current literature. Monaldi Arch Chest Dis [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2024 Jul 12];91(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792230/
2. Flores J, Ziegler B, Silvello D, Dalcin PTR. Effects of an early rehabilitation program for adult cystic fibrosis patients during hospitalization: a randomized clinical trial. Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 12];56. Available from: /pmc/articles/PMC10427163/
3. García-Pérez-de-Sevilla G, Yvert T, Blanco Á, Sosa Pedreschi AI, Thuissard IJ, Pérez-Ruiz M. Effectiveness of Physical Exercise Interventions on Pulmonary Function and Physical Fitness in Children and Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Review with Meta-Analysis. Healthcare [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jul 12];10(11). Available from: /pmc/articles/PMC9690212/

4. Mahindru A, Patil P, Agrawal V. Role of Physical Activity on Mental Health and Well-Being: A Review. Cureus [Internet]. 2023 Jan 7 [cited 2024 Jul 12];15(1). Available from: /pmc/articles/PMC9902068/
5. Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ, Spencer S. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2024 Jul 12];2015(7). Available from: /pmc/articles/PMC7086475/
6. Jones M, Moffatt F, Harvey A, Ryan JM. Interventions for improving adherence to airway clearance treatment and exercise in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 May 27 [cited 2024 Jul 12];2020(5). Available from: /pmc/articles/PMC7386455/
7. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jul 12];23(1):12–28. Available from: http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569199323017277/fulltext
8. McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jul 12];121(8):1591. Available from: /pmc/articles/PMC8542104/
9. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jul 12];23(1):12–28. Available from: http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569199323017277/fulltext
10. Radtke T, Smith S, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2022 Aug 9 [cited 2024 Jul 12];8(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35943025/
11. Warnock L, Gates A. Airway clearance techniques compared to no airway clearance techniques for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2023 Apr 12 [cited 2024 Jul 12];4(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37042825/
12. Warnock L, Gates A. Airway clearance techniques compared to no airway clearance techniques for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023 Apr 12;2023(4).
13. Chaudary N, Balasa G. Airway clearance therapy in cystic fibrosis patients insights from a clinician providing cystic fibrosis care. Int J Gen Med [Internet]. 2021 [cited 2024 Aug 24];14:2513–21. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dijg20
14. Main E, Grillo L, Rand S. Airway clearance strategies in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Apr 1;36(2):251–66.
15. Morrison L, Innes S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 May 4;2017(5).
16. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Nov 27 [cited 2024 Aug 24];2019(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774149/
17. Agostini P, Knowles N. Autogenic drainage: the technique, physiological basis and evidence. Physiotherapy. 2007 Jun 1;93(2):157–63.
18. Hassan A, Takacs S, Orde S, Alison JA, Huang S, Milross MA. Clinical application of intrapulmonary percussive ventilation: A scoping review. Hong Kong Physiotherapy Journal [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 24];44(1):39. Available from: /pmc/articles/PMC10988273/

17. NUTRIȚIA ȘI DIETA ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Bogdan Timar, Vlad Avram, Andreea Herăscu

1. Introducere

Nutriția pacienților cu fibroză chistică este deosebit de importantă, având în vedere faptul că această patologie este asociată cu un consum crescut de energie, anumite deficite nutriționale și malabsorbție, toate având ca principală cauză insuficiența pancreatică (1).

În cazul acestor pacienți apare un deficit energetic cauzat de faptul că energia obținută din alimentație nu reușește să compenseze energia consumată pentru a menține funcțiile organismului și, astfel, necesarul pentru o creștere normală. Acest lucru este relativ frecvent în cadrul pacienților care suferă de această patologie și are ca rezultate malnutriția și eșecul creșterii (2).

Pacienții care suferă de fibroză chistică au un necesar energetic mai mare, iar acest lucru se datorează digestiei deficitare și malabsorbției, efortului depus pentru a respira sau tuși și infecțiilor pulmonare repetate (1).

Optimizarea dietei reprezintă piatra de temelie în cadrul terapiei pacienților care suferă de fibroză chistică, aceasta fiind asociată cu o funcție pulmonară mai bună și cu supraviețuirea. Cu toate acestea, o proporție crescută de pacienți nu reușesc să atingă un status nutrițional normal (3).

2. Macronutrienții

2.1. Lipidele

În cadrul acestei patologii, necesarul energetic este atins prin creșterea cu până la 40% din necesarul caloric a aportului de lipide (4).

Cu toate că, colesterolul total și LDL-colsterolul, de obicei, au valori scăzute comparativ cu populația generală, Pacienții cu fibroză chistică au un profil lipidic anormal cu valorile trigliceridelor crescute și cel al LDL-colesterolului și al HDL-colesterolului scăzute. Pe termen lung, aportul crescut de grăsimi saturate are un efect negativ asupra riscului cardiovascular și, de asemenea, contribuie la apriția inflamației și a insulinorezistenței. (5) Acizii grași omega-6 pot contribui la stresul oxidativ și la efectul proinflamator de la nivelul țesutului pulmonar prin creșterea numărului de leucotriene B4, pe când, la polul opus, acizii grași omega-3 par să reducă cantitatea de spută, să îmbunătățească funcția pulmonară și să scadă numărul de leucotriene B4 (6,7). Așadar, cu toate că este necesar un aport caloric mai crescut, trebuie luată în considerare și calitatea grăsimilor, nu doar cantitatea acestora.

Calitatea grăimilor ar trebui schimbată cu accent mai mare pe uleiurile bogate în acid linoleic (ulei de floarea soarelui sau de porumb), în defavoarea uleiului de măsline, fapt care este total opus recomanărilor pentru populația generală (8).

2.2. Proteinele

În fibroza chistică, masa musculară este de obicei redusă ca o consecință a catabolismului proteic cauzat de inflamația cronică și de multiplele exacerbări pulmonare. Acest fapt este în general mascat de indicele de masă corporală (9).

Există o creștere a gradului de conștientizare asupra importanței menținerii masei musculare și a aportului proteic optim în cadrul acestei patologii. Astfel că, aportul proteic ar trebui să fie mai crescut la acești pacienți comparativ cu populația generală pentru e evita malnutriția proteică obiectivată printr-un nivel seric scăzut al albuminei (10).

2.3. Glucidele

Având în vedere recomandările unui aport mai crescut de lipide și proteine, aportul glucidic trebuie să fie mai scăzut comparativ cu populația generală. Alimentele cu un indice glicemic scăzut reprezintă acele alimente care eliberează treptat glucoza în intestin, astfel reușind să minimizeze vârful glicemic în perioada postprandială cu posibilitatea întârzierii inițierii insulinoterapiei, aceasta reprezentând o povară suplimentară pentu pacienții cu fibroză chistică. Cu toate acestea, efectele intervenției printr-o astfel de dietă sunt încă necunoscute si nu este indicată în ghidurile de management al fibrozei chistice din cauza faptului că aceste alimente au o densitate energetică scăzută, dar și a faptului că acestea pot crește suplimentar starea de saţietate, rezultând o reducere a aportului energetic, astfel promovându-se scăderea în greutate (10).

3. Micronutrienții

3.1. Vitaminele solubile

Având în vedere malabsorbția prezentă în fibroza chistică, există un deficit de vitamine solubile (A, D, E, K). Aportul de vitamine A și E este, în general, adecvat sau chiar crescut cu ajutorul suplimentelor, crescând astfel nivelul de îngrijorare cu privire la aportul excesiv de suplimente. Însă, la polul opus, vitaminele D și K rămând, de obicei, la un nivel suboptimal în ciuda aportului de suplimente cu efecte negative asupra sistemului osteo-articular (8).

Vitamina A deține o multitudine de roluri în organism, printre care se numără faptul că ajută la vederea nocturnă, la sănătatea pielii, în lupta împotriva infecțiilor, precum și la creștere în copilărie. Aceasta se găsește în legumele și fructele de culoare verde sau portocalie, în ouă, lapte, ficat (8).

Deficitiul de vitamina D este comun la pacienții cu fibroză chistică, mai ales în țările nordice. Nivelul scăzut de vitamina D este asociat cu o reducere a funcției pulmonare, dar și o creștere a riscului de apariție a osteoporozei, a fracturilor și a diabetului zaharat. Valori scăzute ale vitaminei D au fost observate la pacienți cu fibroză chistică care luau 1000UI/zi, iar acest deficit nu putea fi corectat nici cu doze crescute de vitamina D. Pentru a spori absorbția calciului și a densității osoase, dar și pentru a scădea markerii de resorbție osoasă, analogii de vitamina D par a fi mai eficienți. Nivelul de vitamina D ar trebui verificat anual, utilizând 25(OH)D, valoarea de 30 ng/mL fiind considerată adecvată pentru pacienții cu fibroză chistică. Cea mai comună sursă de vitamina D este reprezentată de lactate (8).

Vitamina E și-a câștigat popularitatea datorită rolului antioxidant. Deficitul de vitamina E se poate manifesta prin scăderea capacității corpului de a se apăra în zilele de boală. Alimentele bogate în vitamina E sunt uleiurile, margarina, nucile, semințele, precum și unele fructe și legume.

Vitamina K se sintetizează în organism sub acțiunea anumitor bacterii din colon și este foarte importantă în organism, aceasta având rol în coagularea sângelui. De asemenea,

aceata este utilă în creşterea osoasă în rândul copiilor. Vitamina K se găseşte în plantele verzi, soia, lapte, carne (8).

3.2. Sodiul

Pierderea excesivă de sodiu prin transpiraţie în condiţii de căldură, activiate fizică stresantă, în prezenţa polipneei, a febrei, dar şi a piederilor lichidiene prin diaree, vomă sau prin stomă, poate duce la nivele scăzute ale acestuia (11).

În general, suplimenatarea sodiului cu 1-2 mmol/kgc/zi ar trebui să corecteze deficitul acestuia, deşi o cantitate mai mare ar putea fi necesară cu sau fără temperaturi ridicate (11).

3.4. Fierul

Persoanele cu fibroză chistică prezintă un risc crescut de a dezvolta deficit de fier. Malabsorbţia fierului, precum şi inflamaţia cronică sunt secundare insuficienţei pancreatice şi a aportului necorespunzător. Incidenţa deficitului de fier este de aproximativ 60% la pacienţii cu fibroză chistică.

Markerii uzuali ai deficitului de fier reflectă mai mult inflamaţia prezentă în organism decât deficitul propriu-zis. De exemplu, feritina este o proteină de fază acută, astfel că, o valoare crescută a acesteia poate indica mai degrabă severitatea inflamaţiei decât statusul fierului în organism (12).

3.4. Calciul

În fibroza chistică există o scădere a denstăţii osoase. Ca şi factori de risc sunt incriminaţi malabsorbţia gastrointestinală, inflamaţia cronică, infecţiile pulmonare, deficitele de vitamine D şi K, insuficienţa pancreatică, hipogonadismul şi diabetul asociat fibrozei chistice. Scăderea densităţii osoase creşte riscul de fracturi care face ca fizioterapia pieptului să devină ineficientă şi accelerează deteriorarea funcţiei respiratorii (12).

3.5. Zincul

A fost raportat că valoarea zincului la pacienţii cu fibroză chistică a fost fie adecvată, fie scăzută. Deficitul de zinc poate fi corelat cu o multitudine de simptome prezente in această patologie, inclusiv retard de creştere, întârzierea maturizării sexuale, creşterea susceptibiităţii la diverse infecţii, probleme oculare, anorexie, dar şi reducerea senibilităţii gustative.

Suplimentele cu zinc în doze multiple sunt recomandate atât în cazul sugarilor şi copiilor cu fibroză chistică care prezintă retard de creştere, cât şi în cazul pacienţilor de orice vârstă care prezintă steatoree sau deificit de vitamina A (13).

4. Nutriţia enterală

În momentul în care consilierea nutriţională, dieta şi suplimentele orale eşuează în prevenirea malnutriţiei, nutriţia enterală ar trebui luată în calcul pentru a preveni o ulterioară deteriorare clinică. Aportul enteral ar trebui să asigure 30%-65% din totalul caloric şi nutritiv estimat (13).

Câteva studii observaționale sugerează că nutriția enterală în cazul acestor pacienți poate îmbunătăți atât statusul nutrițional, cât și funcția respiratorie (13).

În acest moment nu există vreun consens cu privire la utilizarea unui anumit tip de formulă. Formulele polimerice conțin proteine nescindate, oligo- și polizaharide, trigliceride cu lanț mediu sau lung și, de regulă, sunt izotone. De asemenea, există și formule elementare care, cel mai adesea, sunt hidrolizate, conținând peptide mici sau aminoacizi; conținutul de lipide este minim și sunt de obicei hipertone. Între formulele elementare și cele polimerice se află formulele semielementare. De obicei, se administrează formule polimerice (1,5-2 kcal/mL). Experiența clinică sugerează faptul că formulele izotone sunt mult mai bine tolerate decăt cele hipertone. În cazul în care acestea nu sunt tolerate, se vor administra formule elementare sau semielementare (13).

O problemă clinică este incapacitatea de a absorbi trigliceridele cu lanț lung provenite din formulele enterale la pacienții cu fibroză chistică cu insuficiență pancreatică severă și, astel, cu deficit de sever de lipaza pancreatică. Administrarea de enzime pancreatice la acești pacienți este deseori incomodă și, de asemnea, este asociată cu obstrucția tubului de nutriție enterală și cu concentrații inconstante ale enzimelor pancreatice (13).

Astfel, pacienții cu insuficiență pancreatică care necesită nutriție enterală prezintă risc crescut de aport energetic insuficient, de deficit de acizi grași și pot prezenta o mulțime de simptome gastointestinale (13).

5. Alcătuirea regimului alimentar pentru pacientul adult

5.1. Calculul ratei metabolismului bazal

Formula lui Harris-Benedict

- Bărbați:
  RMB= 66,5 + (13,8 x Gi) + (5 x Î) – (6,8 x V)
- Femei:
  RMB= 655,1 + (9,6 x Gi) + (1,9 x Î) – (4,7 x V)
  Gi= greutatea ideală în kg; Î= înălțimea în cm; V= vârsta în ani

5.2. Calculul greutății ideale

Formula lui Broca

- Bărbați: Gi = Î – 100
- Femei: Gi = Î – 105

Gi = greutatea ideală în kg; Î = înălțimea în cm

Formula lui Lorentz

- Bărbați: Gi = Î – 100 – (Î – 150) / 4
- Femei: Gi = Î – 100 – (Î – 150) / 2

Gi = greutatea ideală în kg; Î = înălțimea în cm

5.3. Necesarul caloric

Având în vedere faptul că pacienții cu fibroză chistică au un necesar caloric mai crescut, vom considera necesarul energetic de 35 kcal/kgc/zi.

Necesarul caloric zilnic se va împărți în:

- glucide 45%
- proteine 15%
- lipide 40%

Valoare energetică: glucide 4 kcal/g, proteine 4 kcal/g, lipide 9 kcal/g (14).

5.4. Sindromul de realimentare la copil

Sindromul de realimentare este o afecțiune metabolică severă care apare în momentul în care realimentarea pacientului cu denutriție este efectuată într-un ritm prea alert sau cu o cantitate prea mare de calorii (15).

Acesta se caracterizează prin dezechilibre hidroelectrolitice, în special cu afectarea nivelurilor serice de sodiu, potasiu, fosfor si magneziu. În cazul în care sindromul de realimentare nu este identificat prompt si manageriat corespunzător poate determina o alterare marcată a stării clinice și poate provoca moarte subită cardiacă (16).

Astfel, în cazul în care un pacient este internat pentru un status nutrițional precar este necesar să efectuăm profilaxia sindromului de realimentare prin asigurarea refacerii treptate a necesarului caloric (16).

5.5. Exemplu de calcul pentru copil

Greutatea ideală va fi stabilită conform percentilelor adecvate vârstei și genului pacientului.

Băiat, 3 ani= 15 kg
NE= 80 kcal/kgc => NE= 1200 kcal
Glucide: 45% din 1200 kcal= 540 kcal => 540/4= 135 g glucide/zi
Proteine: 15% din 1200 kcal= 180 kcal => 180/4= 45 g proteine/zi
Lipide: 40% din 1200 kcal=480 kcal => 480/9= 53 g lipide/zi => 55 g lipide/zi

5.6. Exemplu de calcul pentru adult

Bărbat, 30 ani
Î = 1,85 m;
G = 85 kg
NE = 85 x 35 = 2975 kcal/zi
Glucide: 45% din 2975= 1338 kcal => 1338/4= 334,5 g glucide/zi => 335 g glucide/zi
Proteine: 15% din 2975= 446 kcal => 446/4= 111,5 g proteine/zi => 110,5 g proteine/zi
Lipide: 40% din 2975 kcal=1190 kcal => 1190/9= 132 g lipide/zi => 130 g lipide/zi

6. Concluzii

Nutriția și dieta în fibroza chistică au devenit extrem de importante de-a lungul anilor. Cunoștințele cu privire la necesarul micro- și macronutrienților, precum si nutriția enterală au demonstrat asupra funcției pulmonare, precum și asupra altor organe și sisteme un efect pozitiv și o îmbunătățire semnificativă a calității vieții pacienților.

Listă abrevieri

LDL-colesterol= low-density lipoprotein-cholesterol

HDL-colesterol= high-density lipoprotein-cholesterol

RMB= rata metabolismului bazal

Gi= greuttea ideală în kg

Î= înălțimea in cm

V= vârsta în ani

NE= necesarul energetic

Bibliografie:

(1) Strandvik B. Nutrition in Cystic Fibrosis—Some Notes on the Fat Recommendations. Nutrients 2022;14. https://doi.org/10.3390/NU14040853,.

(2) Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2019;40:775–91. https://doi.org/10.1055/S-0039-1696726/ID/BR01481-20/BIB.

(3) Hollander FM, De Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: Latest evidence and recommendations. Curr Opin Pulm Med 2017;23:556–61. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000430,.

(4) Nutritional Basics | Cystic Fibrosis Foundation n.d. https://www.cff.org/managing-cf/nutritional-basics (accessed May 28, 2025).

(5) Nowak JK, Szczepanik M, Wojsyk-Banaszak I, Mądry E, Wykrętowicz A, Krzyżanowska-Jankowska P, et al. Cystic fibrosis dyslipidaemia: A cross-sectional study. Journal of Cystic Fibrosis 2019;18:566–71. https://doi.org/10.1016/J.JCF.2019.04.001.

(6) Minigh J. Leukotriene B4. XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference 2007:1–4. https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62023-9.

(7) Kurlandsky LE, Bennink MR, Webb PM, Ulrich PJ, Baer LJ. The absorption and effect of dietary supplementation with omega□3 fatty acids on serum leukotriene B4, in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1994;18:211–7. https://doi.org/10.1002/PPUL.1950180404;JOURNAL:JOURNAL:10990496;WGROUP:STRING:PUBLICATION.

(8) Freeman R, Brothers L, Mannik L, Skupsky V. The Canadian Guide to Nutrition and Cystic Fibrosis A Cystic Fibrosis Nutrition Guide and Recipe Handbook The Canadian Guide to Nutrition and Cystic Fibrosis A Cystic Fibrosis Nutrition Guide and Recipe Handbook The Canadian Guide to Nutrition and Cystic Fibrosis A Cystic Fibrosis Nutrition Guide and Recipe Handbook n.d.

(9) Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. Journal of Cystic Fibrosis 2017;16:538–52. https://doi.org/10.1016/J.JCF.2017.02.007.

(10) Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis. Nutrients 2023;15:479. https://doi.org/10.3390/NU15030479.

(11) Minerals | Cystic Fibrosis Foundation n.d. https://www.cff.org/managing-cf/minerals (accessed May 28, 2025).

(12) Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis. Nutrients 2023;15:479. https://doi.org/10.3390/NU15030479.

(13) Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis. Nutrients 2023;15:479. https://doi.org/10.3390/NU15030479.

(14) Timar Romulus, Vlad Adrian, Munteanu Mircea, Sima Alexandra, Albai Alin, Albai Oana, et al. Diabetul zaharat și bolile metabolice. Pentru studenții Facultății de Medicină. Lito UMFT; 2018.

(15) Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. BMJ : British Medical Journal 2008;336:1495. https://doi.org/10.1136/BMJ.A301.
(16) Culkin A, White R. Refeeding Syndrome. Medicine (United Kingdom) 2022;51:498–502. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.04.001.

18. MANAGEMENTUL PSIHOLOGIC ȘI PSIHIATRIC AL CAZURILOR CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Ion Papavă, Lavinia Maria Hogea

Pacienții cu fibroză chistică trebuie să beneficieze de monitorizare psihologică și/sau psihiatrică pe parcursul internărilor pentru patologia somatică sau în cadrul unor contacte cel puțin anuale cu profesioniști ai sănătății mintale (de preferat psiholog clinician - componenț al echipei multidisciplinare).

În cadrul vizitelor anuale de monitorizare, psihologul clinician conform ghidurilor NICE (National Institute for Health and Care Excellence) trebuie să evalueze (1):

- Statusul sănătății mintale
- Calitatea vieții legate de statusul sănătății
- Comportamentele sau a problemele psihologice ce pot influența aderența terapeutică sau evoluția bolii, în mod nefavorabil.

De asemenea psihologul clinician trebuie să consilieze și susțină aparținătorii implicați în procesul de îngrijire al pacienților cu fibroză chistică.

Fibroza chistică este o afecțiune cronică ce se asociază frecvent cu patologie anxios-depresivă, atât în cazul pacienților cât și în cazul aparținătorilor implicați în îngrijirea bolnavilor, în special părinții copiilor cu această boală.

În general, în afecțiunile respiratorii cronice (incluzând fibroza chistica, bronhopneumopatia cronică obstructivă, bronșiectaziile non-fibroză chistica) se menționează rate ale depresiei și anxietății între 20% și 51% (2,3). În cazul adulților cu fibroză chistică, studiile menționează o prevalență a depresiei de 13 – 33% și a anxietății de 30 -33% (4,5).

În cadrul acestei patologii psihiatrice regăsim entitățile clinice nosologice ce se manifestă printr-un sindrom depresiv și/sau anxios.

Pacientul cu depresie acuza deobicei o dispoziție tristă persistentă, lipsă de interes și plăcere, oboseală, sentimente de autodepreciere, gândire pesimistă, tulburări de somn, simptomatologie ce îi poate afecta funcționarea socială și ocupațională. În cadrul acestei simptomatologii poate apare și ideația suicidară cu riscul trecerii la act. Intensitatea depresiei este dată de numărul și intensitatea simptomelor, precum și gradul de afectarea a funcționalității individului.

În cazul anxietății, pacientul acuză o stare de aprehensiune, nesiguranță, tensiune însoțite de vigilență excesivă, neliniște și așteptare investigativă față de apariția unui pericol neprecizat. Aceștia mai pot prezenta și anxietate față de procedurile medicale sau chirurgicale, anxietate ce poate determina evitarea acestora cu impact major negativ asupra stării de sănătate.

Prezența simptomelor anxioase și depresive la pacienții cu fibroză chistică impactează negativ aderența terapeutică, evoluția bolii precum și calitatea vieții pacienților (6,7). De asemenea prezența depresiei a fost asociată cu o mortalitate mai timpurie în cazul acestora (8). Impactul negativ al depresiei asupra evoluției cazurilor de fibroză chistică

asociate cu depresie poate fi explicat și prin faptul că prezența depresiei se asociază și cu o creștere a inflamației sistemice (9).

Plecând de la aceste considerente International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis (ICMH - CF) recomandă efectuarea prevenției patogiei anxioase și depresive (10).

În cadrul prevenției primare, se recomandă tuturor pacienților cu fibroză chistică și celor implicați în îngrijirea acestora, furnizarea de informații referitoare la boală într-o manieră empatică în cadrul psihoeducației. De asemenea, aceștia trebuie ajutați să dezvolte mecanisme de coping adaptative în managementul bolii și comportamente care să promoveze sănătatea fizică și psihică (exerciții fizice, efectuarea de activități de relaxare, nutriție sănătoasă, igiena somnului,etc), pentru o reziliență mai mare în fața bolii (11).

Foarte important este de asemenea asigurarea suportului social în îmbunătățirea sănătății mentale la pacienții cu fibroză chistică.

Suportul social se referă la modul în care o persoană are acces sau percepe că are acces la asistența și resursele oferite de persoanele din rețeaua sa socială.

Acesta este considerat a fi un factor important de protecție pentru sănătatea mintală la toate vârstele, inclusiv în perioada copilăriei și adolescenței, poate fi asociat cu rate mai scăzute de depresie, anxietate și tulburări de stres post-traumatic.

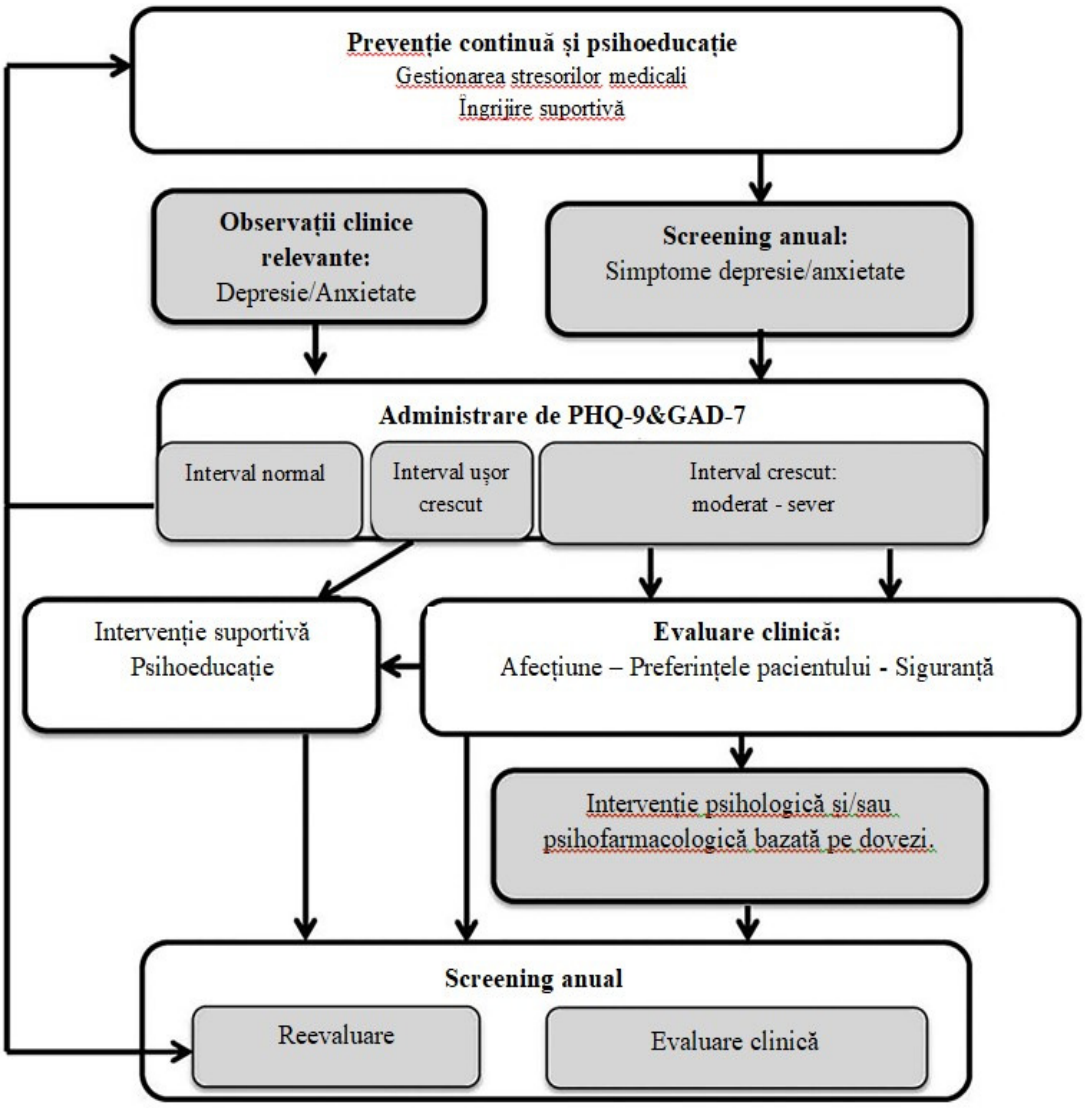
Diverse studii care au investigat asocierea dintre suportul social și protecția față de problemele de sănătate mintală au constatat că sursele de sprijin, atât informale, cât și formale variază de-a lungul vieții. Acesta a fost inclus în proiectarea multor intervenții, fie ca una dintre componente, fie ca o componentă unică sau principală.

Studiile au relevant faptul că suportul social are beneficii pentru sănătatea mentală indiferent de stresul suferit de o persoană. Astfel că au fost propuse mecanisme diferite prin care suportul social se așteaptă să influențeze sănătatea mintală. Acestea includ: crearea sentimentelor de apartenență, securitate și stimă de sine; dezvoltarea unor relații intime și de încredere; adoptarea de comportamente sănătoase (12,13).

De asemenea, sprijinul emoțional cuprinde comportamente care oferă bunăstare afectivă, cum ar fi ascultarea, exprimarea dragostei și aprecierea. Principalele surse de suport sunt familia, colegii, organizațiile și grupurile culturale, sportive, sociale și rețelele sociale online.

În cazul existenței anxietății față de procedurile medicale și/sau chirurgicale necesare, ICMH-CF recomandă tehnici din terapia comportamentală (10).

Se recomandă efectuarea screeningului pentru anxietate și depresie anual, de preferință de către un clinician din domeniul sănătății mintale sau cu calificare în acest domeniu. Recomandarea de screening pentru depresie și anxietate se aplică și în cazul aparținătorilor implicați în managementul pacienților cu fibroză chistică.



Model de evaluare și tratament a depresiei și anxietății (ICMH-CF)[10]

Majoritatea ghidurilor și societățile internaționale din domeniu recomandă pentru realizarea screeningului pentru depresie și anxietate utilizarea scalelor Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) (14,15,16,17), respectiv Generalised Anxiety Disorder 7-item (GAD-7) (18,19).

Cele două scale sunt disponibile în limba română gratuit, sunt scurte, ușor de utilizat, valide, cu niveluri de intensitate (scoruri cut-off) ce permit detectarea simptomatologiei depresive și anxioase, itemii acestora suprapunându-se peste criteriile de diagnostic ale DSM-ului 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (20).

GAD-7 Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) este un chestionar de auto-administrare pentru screening-ul și măsurarea severității tulburării de anxietate generalizată (21). GAD-7 cuprinde șapte itemi, care măsoară gravitatea diferitelor simptome de tulburare de anxietate generalizată. Evaluarea este indicată de scorul total, care se compune prin însumarea scorurilor de la cei 7 itemi componenți. În funcție de scorul opținut, anxietatea poate fi încadrată în: lipsa acesteia (interval normal), ușoară, moderată sau severă.

Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) este de asemenea un chestionar de auto-administrare folosit pentru screeningul și măsurarea intensității depresiei (22). Scorul final, obținut prin însumarea scorurilor de la cei 9 itemi componenți, permite aprecierea severității depresiei. Astfel aceasta poate fi cotată ca: lipsa ei (interval normal), ușoară, moderată sau severă.

În cazul în care un pacient scorează pozitiv la itemul 9 al scalei PHQ 9, acesta trebuie trimis imediat într-un serviciu psihiatric de specialitate pentru **evaluarea** severității situației, itemul fiind cel ce se referă la riscul suicidar.

Toți pacienții ce sunt cotați pozitivi la screeningul pentru depresie și anxietate trebuie referiți mai departe către specialiști din cadrul sănătății mintale, în cazul în care screeningul nu a fost efectuat de către aceștia, pentru efectuarea unei evaluări complete a acestora.

Decizia inițierii medicației psihiatrice se realizează doar după realizarea evaluării psihiatrice și apaține medicului psihiatru, și nu se realizează automat doar după obținerea unui screening pozitiv pentru depresie/anxietate.

Intervenția terapeutică pentru simptomatologia psihiatrică presupune intervenția psihologică/psihoterapie și tratament medicamentos. Planul terapeutic trebuie stabilit în urma unei strânse colaborări dintre echipa multidisciplinară implicată în managementul cazului, psihoterapeut/medic psihiatru (care pot face parte deja din echipa multidisciplinară a cazului), pacient și familia acestuia.

Terapia trebuie inițiată bineînțeles după stabilirea unui diagnostic psihiatric de către medicul psihiatru, acesta ținând cont în alegerea lui de specificul afecțiunii somatice, tratamentul concomitent pentru afecțiunile medicale existente, varsta acestuia, statusul somatic general și funcțional.

Netratarea depresiei sau a anxietății a cazurilor cu FC poate duce la o evoluție nefavorabilă a acestora, lipsa aderenței pacientului la planul terapeutic precum și la creșterea utilizării serviciilor medicale cu costurile aferente (23,24,25,26).

Intervenția psihologică

În managementul anxietății și depresiei, cele mai eficiciente abordări psihologice s-au dovedit cele de orientare cognitiv-comportamentală (cognitive-behavioural therapy).

Terapia cognitiv comportamentală (TCC) este un tratament eficient pentru o gamă largă de tulburări de sănătate mentală. Scopul acestei terapii este de a ajuta clientul să învețe din experiența sa psihoterapeutică și să încorporeze multe dintre tehnicile terapeutului.

S-a demonstrat că îmbunătățește calitatea vieții, promovează bunăstarea emoțională, fiind utilizată în tratarea depresiei și anxietății la populațiile cu afecțiuni generale și cronice.

Deși în trecut nu existau protocoale TCC specifice pentru pcienții cu fibroză chistică, în prezent s-a dezvoltat o intervenție bazată pe 8 ședințe pentru prevenirea și tratamentul depresiei și anxietății la acești pacienți (27,28,29).

Programul a fost conceput pentru a aborda provocările emoționale asociate cu fibroza chistică, inclusiv factorii de stres specifici acesteia (procedurile medicale, incertitudinea cu privire la boală, spitalizările, vinovăția supraviețuitorului) și pentru a dezvolta strategii eficiente de coping (30).

Protocol TCC:

Ședința 1 – introducere în TCC (identificarea factorilor de stres și a mecanismelor de coping, explicarea modelului terapiei, tehnici mindfulness)

Ședința 2 – tehnici de relaxare (inclusiv imagerie dirijată și relaxare musculară progresivă)

Ședința 3 – depresia în fibroza chistică: ce ajută? – psihoeducația (impactul fibrozei chistice și riscul de apariție al depresiei, consecințele pentru sănătate); dezvoltarea unui plan personalizat de activare comportamentală

Ședința 4 – identificarea paternurilor de gandire ce contribuie la apariția depresiei și anxietății

Ședința 5 – practicarea strategiilor de dezvoltare a gândurilor raționale, adaptative (gandirea flexibilă și de balans); autocompasiunea

Ședința 6 – identificarea și rezolvarea problemelor specifice fibrozei chistice

Ședința 7 – anxietatea în fibroza chistică: ce este de făcut? – psihoeducație despre riscurile apariției anxietății și consecințele asupra sănătății; dezvoltarea unui plan personalizat de management al anxietății

Ședința 8 – follow-up, discutarea planului de punere în practică a celor învățate în timpul ședințelor de psihoterapie, prevenirea recăderilor.

O serie de studii au conceput intervenții psiho-educative atât pentru pacienții cu FC, cât și pentru familiile acestora, cum ar fi: intervenții pentru tratarea problemelor de somn (SLLEP-CF); E-Health, dezvoltate în perioada COVID-19; Terapia prin Acceptare și Angajament (ACT-CF) cu un număr de 6 ședințe pentru reducerea distresului psihosocial; Coping and Learning to Manage Stress (CALM); Telehealth cognitive-behavioral stress management (CBSM) adaptat pacienților cu FC pentru reducerea anxietății și depresiei.

Tratamentul medicamentos

În general tratamentul medicamentos se asociază psihoterapiei, în cazul depresiei și anxietății. Conform CISM-FC, în cazul pacienților cu fibroză chistică cu depresie moderată și anxietate moderată-severă tratamentul medicamentos se recomandă în cazul în care psihoterapie nu se poate realiza sau aceasta nu a dus la rezultatele așteptate. În cazul depresiei severe tratamentul medicamentos este obligatoriu (10).

Recomandarea de primă linie atât în cazul depresiei, cât și a anxietății, la pacienții cu FC este clasa de medicamente Inhibitori Selectivi ai Recaptării de Serotonină, și din cadrul acesteia Citalopramul, Escitalopramul, Sertralina și Fluoxetina, conform aceluiași organism internațional (10). Alegerea acestora s-a realizat plecând de la eficiența lor atât pe depresie cât și pe anxietate, afecțiuni frecvent comorbide, precum și a efectelor secundare scăzute sau capacității reduse de a interacționa cu alte medicamente. Printre cele mai frecvente efecte adverse ale acestei clase de medicamente menționăm tulburările gastro-intestinale (greața, vărsături), neliniștea psiho-motorie, disfuncțiile sexuale, insomnia (31).

Atunci când medicul utilizează antidepresivele pentru tratamentul depresiei, acesta trebuie să fi făcut diagnosticul diferențial cu tipurile de depresie ce nu au recomandare de antidepresive de primă linie în tratament (depresia bipolară, episodul afectiv mixt).

Urmarea a alterării farmacochineticii medicației la pacienții cu fibroză chistică se recomandă adjustarea dozelor în funcție de statusul medical al pacientului cu o monitorizare atentă a apariției efectelor adverse.

În general dozele terapeutice se scad când avem o insuficiență hepatică sau renală, la momentul apariției efectelor adverse sau în cazul anumitor interacțiuni medicamentoase. Creșterea dozelor terapeutice se realizează când avem un răspuns terapeutic parțial, probleme de absorbție în tractul digestiv sau o accelerare a metabolismului hepatic, anumite interacțiuni medicamentoase.

La inițierea oricărui nou medicament, medicul trebuie să cunoască toate medicamentele pe care pacientul le urmează în acel moment pentru a fi informat de interacțiunile ce apar între medicamente.

Astfel Linezolidul nu poate fi folosit în combinație cu aceste antidepresive (medicamentele serotoninergice) și recomandarea este de evitare a acestei combinații urmare a creșterii periculoase a nivelului de serotonină prin această combinație.

Dintre cele patru antidepresive menționate, Citalopramul are potențialul de creștere a intervalului QTc, astfel că trebuie să fim atenți când îl folosim în combinație cu alte medicamente ce pot prezenta acest efect.

Setralina și Fluoxetina , cresc efectul sau nivelul Ivacaftorului și al Tezacaftorului prin inhibiția pe care o exercită asupra enzimei CYP3A4. În cazul utilizării Sertralinei, Escitalopramului sau Citalopramului în combinație cu Lumacaftor, dozele acestor antidepresive trebuie crescute pentru obținerea efectului terapeutic, urmare a afectarii metabolismului enzimei CYP3A4 de către lumacaftor.

În cazul nerespondenței terapeutice la acesată clasă de medicamente, medicul psihiatru ce monitorizează cazul va trebui să aleagă o altă clasă terapeutică de antidepresive în strânsă colaborare cu colegii somaticieni implicați în tratamentul acestuia.

În cazul **anxietății legate de procedurile medicale sau chirurgicale**, recomadările de utilizare a medicației sunt în cazul episoadelor de anxietate medie sau severă. Indicația este de a se utiliza, acolo unde nu este contraindicată, o benzodiazepină cu timp de înjumătățire cât mai scăzut, pentru a se evita sedarea postprocedură, administrată anterior efectuării procedurilor.

Lorazepamul este un anxiolitic benzodiazepinic ce se regăsește atât sub formă orală cât și injectabilă (i.v sau i.m) , frecvent utilizat în astfel de situați. În cazul existenței unei insuficiențe renale, se recomandă un dozaj mai scăzut al acesteia și se recomandă de asemenea precauție în cazul riscului de depresie respiratorie. Doza trebuie individualizată în funcție de persoană (istoricul medicamentos, statusul medical actual, etc) (32).

În cazul administrării orale, recomandarea este de utilizare a Lorazepamului atât în seara anterioare zilei cu procedurile medicale cât și cu 1 - 2 ore anterior intervenției. Administrarea parenterală în astfel de situații se face doar în cazul în care administarea orală a Lorazepamului nu se poate efectua. Dacă se optează pentru administrarea i.v doza uzuală recomandată este de 2 -4 mg (0,044mg/kg corp), iar în cazul administrării i.m doza este de 0,05mg/kg corp. Dacă este necesar, doza poate fi repetată după două ore.

Integrarea psihologului clinician și a medicului psihiatru în echipa multidisciplinară îmbunătățește managementul pacințiilor cu FC.

Listă abrevieri

FC – Fibroză Chistică

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

ICMH - CF - International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis

PHQ-9 - Patient Health Questionnaire 9

GAD-7 - Generalised Anxiety Disorder 7-item

TCC - Terapia Cognitiv Comportamentală

SLLEP-CF - Tratarea Problemelor de Somn

ACT-CF - Terapia prin Acceptare și Angajament

CALM - Coping and Learning to Manage Stress

CBSM - Telehealth Cognitive-Behavioral Stress Management

Bibliografie:

1. www.nice.org.uk/guidance/ng78
2. Bock K, Bendstrup E, Hilberg O, Løkke A. Screening tools for evaluation of depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A systematic review. European clinical respiratory journal. 2017 Jan 1;4(1):1332931.
3. Graziano S, Spanò B, Majo F, Righelli D, Vincenzina L, Quittner A, Tabarini P. Rates of depression and anxiety in Italian patients with cystic fibrosis and parent caregivers: implementation of the mental health guidelines. Respiratory medicine. 2020 Oct 1;172:106147.
4. Latchford G, Duff AJ. Screening for depression in a single CF centre. Journal of Cystic Fibrosis. 2013 Dec 1;12(6):794-6.
5. Bethesda MD. Cystic fibrosis foundation patient registry. 2012 Annual data report. Cystic Fibrosis Foundation. 2012.
6. Hilliard ME, Eakin MN, Borrelli B, Green A, Riekert KA. Medication beliefs mediate between depressive symptoms and medication adherence in cystic fibrosis. Health Psychology. 2015 May;34(5):496.
7. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest. 2007 Jul 1;132(1):231-7.
8. Schechter MS, Ostrenga JS, Fink AK, Barker DH, Sawicki GS, Quittner AL. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. Journal of cystic fibrosis. 2021 Jan 1;20(1):120-6.
9. Waclawiková B, El Aidy S. Role of microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression. Pharmaceuticals. 2018 Jun 25;11(3):63.
10. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, Marshall B, Sabadosa KA, Elborn S. International committee on mental health in cystic fibrosis: cystic fibrosis foundation and European cystic fibrosis society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016 Jan 1;71(1):26-34.
11. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178.
12. Ayton D, Joss N. Empowering vulnerable parents through a family mentoring program. Australian journal of primary health. 2016 Sep 13;22(4):320-6.
13. Bauer A, Stevens M, Purtscheller D, Knapp M, Fonagy P, Evans-Lacko S, Paul J. Mobilising social support to improve mental health for children and adolescents: A systematic review using principles of realist synthesis. PLoS One. 2021 May 20;16(5):e0251750.
14. National Collaborating Center for Mental Health. The NICE guideline on the management and treatment of depression in adults (updated edition). Leicester, UK:British Psychological Society, 2010.

15. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;151:784–92.
16. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, Ebell M, García FA, Gillman M, Herzstein J, Kemper AR, Krist AH. Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Jama. 2016 Jan 26;315(4):380-7.
17. National Collaborating Center for Mental Health. Depression in adults with a chronic health problem: treatment and management. Leicester, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
18. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, Holland JC, Partridge AH, Bak K, Somerfield MR, Rowland JH. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. Journal of Clinical Oncology. 2014 May 20;32(15):1605-19.
19. Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Coker TR, Davidson KW, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Li L, Ogedegbe G, Pbert L. Screening for anxiety disorders in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2023 Jun 27;329(24):2163-70.
20. American Psychiatric Association, ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th edn. American Psychiatric Publishing, Incorporated, 2013.
21. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Archives of internal medicine. 2006 May 22;166(10):1092-7.
22. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB; Patient Health Questionnaire Study Group. Validity and utility of a self-report version of PRIMEMD:the PHQ Primary Care Study. JAMA. 1999; 282(18):1737–1744.
23. Tomaszek L, Dębska G, Cepuch G, Kulpa M, Pawlik L, Broniatowska E. Evaluation of quality of life predictors in adolescents and young adults with cystic fibrosis. Heart & Lung. 2019 Mar 1;48(2):159-65.
24. Fidika A, Herle M, Goldbeck L. Symptoms of depression impact the course of lung function in adolescents and adults with cystic fibrosis. BMC pulmonary medicine. 2014 Dec;14:1-6.
25. Snell C, Fernandes S, Bujoreanu IS, Garcia G. Depression, illness severity, and healthcare utilization in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2014 Dec;49(12):1177-81.
26. Guta MT, Tekalign T, Awoke N, Fite RO, Dendir G, Lenjebo TL. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta□Analysis. International Journal of Chronic Diseases. 2021;2021(1):6708865.
27. Friedman D, Kaskas MM, Quittner AL, Smith BA, Georgiopoulos AM. Patient engagement in the development of CF-CBT: A cystic fibrosis-specific cognitive-behavioral intervention for adults. Frontiers in Psychology. 2022 Oct 7;13:937189.
28. Canter KS, Strang A, Wilks S, Okonak K, Chidekel A. Acceptability and feasibility of a brief behavioral sleep intervention for youth with CF. Journal of Cystic Fibrosis. 2023 Jan 1;22(1):179-82.
29. Esposito S, Rosafio C, Antodaro F, Argentiero A, Bassi M, Becherucci P, Bonsanto F, Cagliero A, Cannata G, Capello F, Cardinale F. Use of telemedicine healthcare Systems in Children and Adolescents with chronic disease or in transition stages of life: consensus document of the Italian Society of Telemedicine (SIT), of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics (SIPPS), of the Italian Society of Pediatric Primary Care (SICuPP), of the Italian Federation of Pediatric Doctors (FIMP) and of the syndicate of family pediatrician doctors (SIMPeF). Journal of personalized medicine. 2023 Jan 28;13(2):235.
30. Verkleij M, Georgiopoulos AM, Friedman D. Development and evaluation of an internet-based cognitive behavioral therapy intervention for anxiety and depression in adults with cystic fibrosis (eHealth CF-CBT): an international collaboration. Internet Interventions. 2021 Apr 1;24:100372.
31. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/
32. Ghiasi N, Bhansali RK, Marwaha R. Lorazepam. [Updated 2024 May 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532890/

19. IMPORTANȚA MANAGEMENTULUI ȘI RUTINEI ZILNICE ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Alexandru Florian Crișan, Adelina Mariţescu

1. Introducere

Fibroza chistică (FC) este o afecțiune care se manifestă pe tot parcursul vieții și care afectează numeroase aspecte ale sănătății unei persoane, în special plămânii și sistemul digestiv. Gestionarea fibrozei chistice necesită o abordare cuprinzătoare și consecventă, care să abordeze atât simptomele imediate, cât și efectele pe termen lung asupra sănătății. Importanța unei rutine zilnice nu poate fi supraestimată; aceasta reprezintă elementul central al gestionării eficiente a FC. Prin aderarea la o rutină structurată, pacienții își pot menține funcția pulmonară, pot optimiza nutriția, pot gestiona simptomele și, în cele din urmă, își pot îmbunătăți calitatea vieții (1).

O rutină zilnică bine organizată contribuie la realizarea consecventă și eficientă a tuturor tratamentelor. Aceasta reduce riscul de complicații, precum infecțiile pulmonare, malnutriția și exacerbările. În plus, o rutină ajută la echilibrarea cerințelor de gestionare a FC cu activitățile din viața de zi cu zi, permițând pacienților să trăiască într-un mod mai independent și să se implice cu mai multă ușurință în activitățile profesionale, școlare și sociale.

2. Rutina de dimineață: Modul ideal de a începe ziua

Menținerea unei ore constante de trezire este esențială pentru reglarea ritmului circadian, un factor important pentru sănătatea generală și pentru menținerea unui program de tratament stabil. Administrarea medicamentelor inhalatorii este indicat a fi prima activitate a dimineții. Aceste medicamente, care constituie baza rutinei zilnice, au un rol crucial în gestionarea simptomelor FC. În primul rând, se recomandă utilizarea bronhodilatatoarelor, care relaxează mușchii căilor respiratorii, facilitând respirația și îmbunătățind eficacitatea altor medicamente. Ulterior, se administrează mucolitice, precum dornaza alfa sau soluția salină hipertonică, care subțiază mucusul din plămâni, facilitând eliminarea acestuia în timpul terapiei de eliberare a căilor respiratorii (ACT) (2).

Este indicat ca inhalatorul și nebulizatorul să fie amplasate într-un loc accesibil, lângă pat, pentru a facilita administrarea tratamentului imediat după trezire. Setarea unei alarme sau a unui memento pe telefon poate contribui la respectarea acestui prim aspect esențial al zilei.

3. Terapia de eliberare a căilor respiratorii (ACT)

Terapia de curățare a căilor respiratorii reprezintă o componentă esențială a rutinei de dimineață. Aceasta constă în tehnici concepute pentru a facilita eliminarea mucusului din plămâni, aspect crucial pentru prevenirea infecțiilor și menținerea funcției pulmonare.

Imediat după administrarea medicamentelor inhalate, se recomandă efectuarea terapiei ACT prin metode precum fizioterapia toracică, utilizarea unui dispozitiv PEP

(presiune expiratorie pozitivă) sau oscilația peretelui toracic de înaltă frecvență (HFCWO). Este recomandat să se aloce aproximativ 20 până la 30 de minute acestei terapii (3).

Pentru a face această perioadă mai agreabilă și a încuraja consecvența, se recomandă combinarea terapiei cu activități plăcute, precum vizionarea unei emisiuni preferate, ascultarea de muzică sau inițierea unei conversații ușoare cu membrii familiei. Acest lucru nu doar că face procesul mai plăcut, dar contribuie și la realizarea acestuia cu atenție și regularitate.

4. Rutina de dimineață

4.1 Micul dejun și nutriția

După finalizarea tratamentelor de dimineață, urmează alimentarea organismului cu un mic dejun nutritiv. Nutriția reprezintă o componentă esențială în gestionarea FC, deoarece organismul are nevoie de un aport suplimentar de calorii și nutrienți, având în vedere cerințele energetice crescute asociate bolii.

Se recomandă o masă bogată în calorii și nutrienți, incluzând grăsimi sănătoase, proteine și carbohidrați, de asemena este importantă administrarea enzimelor pancreatice împreună cu masa de dimineață, pentru a facilita digestia și absorbția nutrienților. Aceste enzime contribuie la descompunerea alimentelor consumate, asigurând un aport adecvat de nutrienți necesari funcționării optime a organismului (4).

Pe lângă enzime, este important să se administreze vitaminele zilnice, în special cele liposolubile (A, D, E, K), care sunt adesea slab asimilate de către pacienții cu fibroză chistică. În cazul în care sunt prescrise, suplimentele de sare ar trebui adăugate, în special în condiții climatice cu temperatură ridicată sau în cazul planificării unei activități fizice în cursul zilei, având în vedere că pacienții cu fibroză chistică pierd o cantitate mai mare de sare prin transpirație (4).

Pentru a simplifica rutina mesei de dimineață, este recomandată pregătirea unor componente ale acesteia cu o seară înainte. De exemplu, se poate prepara prima masă pentru a doua zi, se pot pregăti vitaminele și enzimele necesare, astfel încât totul să fie gata la momentul trezirii. Această organizare nu doar economisește timp, ci și asigură începutul zilei cu o masă nutritivă.

4.2 Activitate fizică și hidratare

Mijlocul dimineții reprezintă un moment oportun pentru activitatea fizică, esențială în gestionarea FC. Exercițiile fizice regulate contribuie la curățarea plămânilor prin stimularea respirației profunde și a tusei, procese ce facilitează expulzarea mucusului. În plus, activitatea fizică îmbunătățește condiția fizică generală, tonifiază musculatura și favorizează starea de bine. Se recomandă realizarea a 30 până la 60 de minute de exerciții moderate, precum mersul pe jos, ciclismul, înotul sau practicarea unui sport preferat.

Alegerea activităților plăcute contribuie la creșterea probabilității de a le menține în rutină. Pentru începători sau pentru cei cu probleme de mobilitate, se recomandă începerea cu activități cu un impact redus, precum înotul sau mersul pe jos, cu o creștere treptată a intensității pe măsură ce condiția fizică se îmbunătățește. De asemenea, efectuarea exercițiilor alături de un prieten sau de un membru al familiei poate oferi o motivație suplimentară și poate face activitatea mai socială și mai plăcută (5).

4.3 Hidratare și gustări

Menținerea unei hidratări adecvate este esențială pentru toată lumea, dar devine deosebit de importantă pentru persoanele cu FC, având în vedere predispoziția acestora la deshidratare din cauza pierderii crescute de sare prin transpirație. Deshidratarea poate duce la îngroșarea mucusului, și creșterea rezistenței în timpul eliminării acestuia din plămâni. Pentru prevenirea acestei situații, se recomandă consumul regulat de lichide, în special după activitatea fizică.

La jumătatea dimineții, este recomandat să se consume o gustare nutritivă pentru menținerea nivelului de energie. Această gustare trebuie să fie bogată în calorii și nutrienți, iar enzimele pancreatice trebuie administrate dacă gustarea conține grăsimi sau proteine. Opțiuni sănătoase pentru gustări includ nuci, iaurt, fructe cu unt de nuci sau un smoothie proteic.

5. Rutina de după-amiază

5.1 Nutriție echilibrată și îngrijire continuă

Prânzul reprezintă o oportunitate importantă pentru a asigura aportul adecvat de calorii și substanțe nutritive necesare pentru funcționarea optimă a organismului. În mod similar cu micul dejun, se recomandă alegerea unei mese echilibrate, bogate în calorii, care să includă o varietate de alimente pentru a menține interesul și aportul nutritiv. Administrarea enzimelor pancreatice înainte de masă este esențială pentru facilitarea procesului de digestie și pentru a asigura absorbția eficientă a nutrienților din masă.

Este important să se respecte orice prescripție de medicamente pentru prânz recomandată de medic, precum antibioticele, medicamentele antiinflamatoare sau modulatoarele CFTR. Aceste medicamente sunt esențiale pentru menținerea sănătății și prevenirea complicațiilor. Integrarea lor în rutina zilnică a meselor poate contribui la evitarea omiterii acestora.

5.2 Terapia opțională de eliberare a căilor respiratorii

În funcție de nevoile specifice de sănătate, poate fi necesară efectuarea unei sesiuni suplimentare de terapie de eliberare a căilor respiratorii după-amiaza. Această sesiune poate avea o durată mai scurtă comparativ cu cea de dimineață, dar contribuie la menținerea sănătății plămânilor, în special dacă simptomele sunt mai pronunțate sau dacă există senzația de congestionare. Terapia poate fi integrată cu ușurință într-o pauză naturală din zi, precum după prânz sau înainte de odihnă (6).

Chiar și o sesiune scurtă de 15-20 de minute poate aduce o îmbunătățire semnificativă în menținerea funcției pulmonare și prevenirea acumulării de mucus. Este recomandată integrarea acestei practici în rutina zilnică. Aceasta poate fi realizată în timp ce se desfășoară alte activități de intensitate redusă (6).

6. Muncă, școală și hobby-uri

După-amiezile reprezintă un moment oportun pentru concentrarea asupra serviciului, școlii sau hobby-urilor. Este esențial să se mențină un echilibru între gestionarea FC și participarea la activități semnificative și plăcute. Indiferent de muncă, studiu sau practicarea unui hobby, trebuie să se asigure toate resursele necesare pentru o gestionare eficientă a FC

pe tot parcursul zilei. Acest lucru poate include pauze programate pentru medicamente sau tratamente, asigurarea accesului la apă și disponibilitatea unor gustări sănătoase.

7. Rutina de seară

7.1 Relaxare și tratamente la finalul zilei

Cina, asemenea altor mese ale zilei, trebuie să fie hrănitoare și bogată în calorii pentru a satisface nevoile organismului. Această masă oferă o oportunitate suplimentară pentru administrarea enzimelor pancreatice și a altor medicamente de seară. Servirea cinei alături de familie sau prieteni poate contribui la o experiență mai plăcută și ajută la stabilirea unei rutine pozitive în ceea ce privește alimentația și administrarea medicamentelor.

Pregătirea cinei alături de familie sau implicarea celor dragi în procesul de gătit poate face masa mai plăcută și asigură echilibrul și valoarea nutritivă a meselor. În cazul în care se optează pentru a lua masa în oraș sau pentru comenzi la domiciliu, este recomandat să se planifice din timp pentru a garanta că masa răspunde nevoilor dietetice și că enzimele necesare sunt disponibile.

7.2 Terapia de eliberare a căilor respiratorii seara

În pregătirea de seară, este important să se efectueze ultima ședință de curățare a căilor respiratorii a zilei. Această sesiune este esențială pentru eliminarea mucusului acumulat pe parcursul zilei, contribuind la prevenirea infecțiilor și menținerea funcției pulmonare. Este indicat să se integreze medicamentația inhalatoare de seară în această etapă, inclusiv antibioticele, dacă acestea sunt parte a planului de tratament.

Transformarea acestei sesiuni finale de terapie într-o parte esențială a rutinei de seară este deosebit de importantă. Pentru a favoriza relaxarea, este recomandat să se creeze un mediu liniștitor, cu iluminare blândă, scaune confortabile și, eventual, muzică relaxantă. Aceste măsuri pot îmbunătăți experiența și pot facilita tranziția în rutina de culcare (7).

8. Pregătirea pentru odihnă și recuperare

O rutină adecvată înainte de somn este crucială pentru menținerea unui somn de calitate, element esențial pentru sănătatea și starea de bine, mai ales în cazul persoanelor care se confruntă cu o afecțiune cronică precum FC. Este recomandată stabilirea unei rutine liniștitoare înainte de culcare, care să favorizeze relaxarea, precum cititul unei cărți, ascultarea de muzică calmantă sau practicarea exercițiilor de respirație profundă (8).

Este recomandat să se obțină între 7 și 9 ore de odihnă, astfel încât organismul să aibă posibilitatea de a se recupera și regenera, aspect esențial pentru menținerea sănătății generale și a sistemului imunitar. De asemenea, este important ca mediul de odihnă să fie confortabil și lipsit de distrageri, pentru a favoriza un somn profund și neîntrerupt (8).

9. Exerciții ușoare și activități de relaxare

În cazul în care nu a existat oportunitatea de a efectua mișcare mai devreme în zi, seara reprezintă un moment potrivit pentru o activitate fizică ușoară. Activități precum mersul pe jos sau stretchingul pot contribui la relaxare și pregătirea corpului pentru somn. Aceste activități nu doar că sprijină sănătatea fizică, dar facilitează și eliminarea mucusului rămas din plămâni înainte de culcare.

Este recomandat să se integreze aceste activități într-o rutină de seară relaxantă. De exemplu, o scurtă plimbare după cină poate contribui la îmbunătățirea digestiei și poate induce un sentiment de calm, în timp ce stretchingul poate facilita eliberarea tensiunii acumulate pe parcursul zilei.

10. Monitorizarea sănătății la domiciliu

10.1 Monitorizarea funcției pulmonare

Supravegherea regulată a funcției pulmonare la domiciliu reprezintă un aspect crucial în gestionarea FC. Spirometrul portabil permite măsurarea volumului expirator forțat (VEMS), un indicator esențial al funcției pulmonare. Realizarea periodică a acestor măsurători contribuie la identificarea precoce a modificărilor stării de sănătate, permițând intervenția promptă înainte de agravarea simptomelor (9).

Menținerea unui jurnal al rezultatelor spirometriei, fie în format scris, fie într-o aplicație, este o practică eficientă, care permite atât pacientului, cât și cadrului medical, să urmărească evoluția în timp și să ajusteze planul de tratament corespunzător.

Integrarea supravegherii funcției pulmonare în rutina zilnică, fie dimineața, fie seara, în funcție de preferințe, este recomandată pentru o gestionare eficientă. Consecvența este crucială, așa că este indicat să se aleagă un moment în care întreruperile sunt mai puțin probabile. În cazul în care apar schimbări semnificative în valorile înregistrate, este important să se contacteze imediat cadrul medical răspunzător pentru recomandări. Intervenția promptă poate preveni transformarea problemelor minore în complicații majore (9).

10.2 Monitorizarea saturației de oxigen

Supravegherea nivelului de oxigen cu ajutorul unui pulsoximetru reprezintă un element esențial al îngrijirii la domiciliu. Acest dispozitiv compact și portabil măsoară saturația de oxigen din sânge, oferind o evaluare rapidă a funcționării plămânilor, fiind de asemenea deosebit de important să fie utilizat în timpul exercițiilor fizice (10).

Este recomandat ca pulsoximetrul să fie amplasat într-un loc accesibil, precum pe noptieră, pentru a facilita verificarea rapidă a nivelului de oxigen atunci când este necesar. În cazul în care valorile înregistrate indică în mod constant niveluri scăzute de oxigen (sub 90%) sau se constată o scădere semnificativă față de intervalul normal, este indicat să fie contactat cadrul medical. De asemenea, este util să se înregistreze aceste valori într-un jurnal sau într-o aplicație, alături de rezultatele testelor funcției pulmonare (5, 10).

10.3 Monitorizarea nutriției și a greutății

Nutriția joacă un rol esențial în gestionarea FC, iar menținerea unei greutăți corespunzătoare este crucială pentru bunăstarea generală. Evaluarea periodică a greutății contribuie la determinarea stării nutriționale și la ajustarea necesară a dietei sau a terapiei enzimatice. Se recomandă cântărirea săptămânală, ideal la aceeași oră din zi și în aceleași condiții, pentru a obține măsurători cât mai precise.

Pentru obținerea unor măsurători precise, se recomandă utilizarea unui cântar digital și înregistrarea greutății într-un jurnal sau într-o aplicație dedicată monitorizării sănătății. În cazul în care se observă o pierdere în greutate neintenționată sau dificultăți în menținerea

acesteia, este important să se discute cu cadrul medical. Acesta poate sugera ajustări dietetice sau suplimente adiționale pentru a satisface nevoile nutriționale (4, 10).

Menținerea unui jurnal alimentar poate aduce beneficii semnificative. Prin înregistrarea zilnică a alimentelor consumate, inclusiv a porțiilor și a simptomelor care urmează, se poate obține o mai bună înțelegere a impactului diferitelor alimente asupra organismului. Aceste date sunt valoroase în cadrul discuțiilor cu nutriționistul, facilitând adaptarea sfaturilor la nevoile specifice.

10.4 Monitorizarea simptomelor

Menținerea unui jurnal zilnic al simptomelor, inclusiv tusea, producția de spută, nivelul de fatigabilitate și modificările stării generale de bine, sunt importante în gestionarea FC. Această practică facilitează identificarea unor tipare, precum agravarea simptomelor după anumite activități sau alimente, aspecte care pot contribui la ajustarea planului de tratament. În plus, jurnalul oferă o înregistrare detaliată care poate fi prezentată cadrului medical în timpul consultațiilor, contribuind astfel la o mai bună înțelegere a afecțiunii (11).

11. Recomandări suplimentare pentru un management eficient

Gestionarea FC implică coordonarea mai multor aspecte, inclusiv a medicamentației, terapiilor, programărilor și a altor elemente. Menținerea unei organizări adecvate este importamntă pentru a asigura o îngrijire eficientă. Se recomandă utilizarea unui planificator zilnic sau a unui calendar digital pentru a urmări programul de tratament, consultațile, precum și a programului de exerciții. Aceste instrumente contribuie la prevenirea omiterii dozelor sau tratamentelor și la reducerea stresului asociat gestionării afecțiunii.

Trăirea cu FC poate reprezenta o provocare, dar nu este necesar să fie făcută în izolare. Crearea unui sistem de sprijin, care poate include familie și prieteni, poate oferi asistență emoțională, ajutor practic și un sentiment de comunitate. Participarea la grupuri de sprijin, fie în persoană, fie online, poate fi deosebit de benefică, oferind un cadru pentru schimbul de experiențe, sfaturi și încurajări.

Domeniul de cercetare al FC este într-o continuă evoluție, cu apariția regulată a unor noi tratamente și terapii. Menținerea unei informări adecvate asupra celor mai recente progrese permite asumarea unui rol activ în gestionarea îngrijirii personale și în discutarea noilor opțiuni cu cadrul medical.

Listă abrevieri

FC – Fibroză Chistică
ACT - Terapiei de Eliberare a Căilor Respiratorii
PEP - Presiune Expiratorie Pozitivă
HFCWO - Oscilație de Perete Toracic la Frecvență Înaltă
VEMS - Volumului Expirator Forțat în Prima Secundă

Bibliografie

1. Hebestreit, H., et al. "Exercise and Physical Activity in Cystic Fibrosis: A Consensus Statement." Journal of Cystic Fibrosis, vol. 14, no. 6, 2015, pp. e6-e25
2. Green, A., et al. (2014). "Sleep and Circadian Rhythm in Cystic Fibrosis: The Role of Sleep in Overall Health." Journal of Clinical Sleep Medicine, 10(3), 229-237
3. Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuldin R, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. Eur Respir J. 2019;53(4):1801793. Published 2019 Apr 18. doi:10.1183/13993003.01793-2018
4. Borowitz, D., Lubarsky, B., Wilschanski, M., Munck, A., Gelfond, D., Bodewes, F., & Schwarzenberg, S. J. (2016). Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. Digestive diseases and sciences, 61(1), 198–207. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3834-2
5. Barto, T. L., & Rubin, B. K. (2020). "Airway Clearance Therapy in Cystic Fibrosis." Respiratory Care, 65(5), 680-689
6. Wildman MJ, O'Cathain A, Maguire C, et al. Self-management intervention to reduce pulmonary exacerbations by supporting treatment adherence in adults with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. Thorax. 2022;77(5):461-469. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217594
7. Rubin, B. K. (2019). "Mucolytics, Expectorants, and Mucokinetic Medications." Respiratory Care, 64(6), 745-757
8. Rowe, S. M., et al. (2017). "Cystic Fibrosis: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies." Cell, 167(4), 934-947
9. Fuchs, S. I., et al. (2017). "Feasibility of Home Spirometry in Children with Cystic Fibrosis." Pediatric Pulmonology, 52(4), 456-463
10. Rowe, S. M., et al. (2017). "Cystic Fibrosis: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies." Cell, 167(4), 934-947
11. Quittner, A.L., et al. "Symptom Monitoring in Patients with Cystic Fibrosis: A 14-Week Randomized, Controlled Trial of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised." Chest, vol. 148, no. 4, 2015, pp. 920-928

20. TRANZIȚIA PACIENȚILOR CU FIBROZĂ CHISTICĂ DIN ÎNGRIJIREA PEDIATRICĂ LA SERVICIILE DE MEDICINĂ A ADULTULUI

Ioana M.Ciucă, Liviu Laurențiu Pop

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală monogenică multisistemică, cu tablou clinic polimorf si evoluție progresivă, ce necesită o îngrijire complexă, încă de la naștere (1).

Dacă la inceputul anilor 2000, în România si întreaga lume, speranța de viață era redusă iar boala era considerată letală, actualmente, datorită progreselor medicale semnificative, speranța de viață a pacienților cu FC(pFC) a crescut semnificativ, pacienții atingând vârsta adultă (2). Acest fapt se datorează atât inovațiilor medicale cat si îngrijirilor de optimă calitate asigurate de echipa multidisciplinară si adaptate standardelor internaționale.

Aceasta schimbare demografică subliniază importanța unor programe de tranziție de înaltă calitate, care să faciliteze trecerea de la îngrijirea pediatrică la cea pentru adulți.

Trecerea de la îngrijirea pediatrică la cea pentru adulți este un proces critic, influențat de mulți factori. Tranziția nu se referă doar la transferul administrativ între două echipe medicale, ci reprezintă un proces complex, planificat și individualizat, menit să asigure continuitatea și calitatea îngrijirii, adaptată noilor nevoi ale pacientului adult (3). O tranziție eficientă necesită protocoale structurate, coordonare multidisciplinară și strategii centrate pe pacient pentru a asigura continuitatea unei îngrijiri optime și păstrarea celei mai bune stări de sănătate .

1. Îngrijirea pacientului cu fibroză chistică în copilărie

În copilărie, pacienții cu FC sunt de obicei monitorizați frecvent si intens de echipe specializate formate din pediatri, pneumologi pediatri, gastroenterologi pediatri, diabetologi, dieteticieni, psihologi și alți profesioniști implicați în îngrijirea completa si extinsă atât a copilului cât și a familiei acestuia. În această etapă, părinții joacă un rol esențial în managementul zilnic al bolii, fiind implicați activ în deciziile medicale și în respectarea tratamentului. Iar echipa pluridisciplinară este consultată în foarte multe decizii pe care copilul si familia le iau, în legătură cu evenimentele importante din viața acestuia, dezvoltând relații de apreciere reciproce, empatie dar uneori si dependență.

În perioada adolescenței apar schimbări fizice, emoționale și sociale importante, copii încep sa se răzvrătească, să refuze uneori medicația sau fizioterapia, iar responsabilitatea pentru gestionarea bolii începe să se transfere către pacient; uneori scade aderența la tratament, copilul fiind lăsat liber sa ia decizii legate de terapie. Este o perioadă vulnerabilă, marcată de riscul renunțării la tratament, scăderii aderenței la tratament și de potențiale conflicte privind autonomia pacientului (4). În Romania, familiile pacienților cu cea mai buna evoluție asigură cea mai bună aderență prin implicare activă: administrarea medicației si monitorizarea fizioterapiei, dar nu in ultimul rând asigurarea mijloacelor materiale necesare unei evoluții favorabile. Familiile sunt cea de-a doua echipa

multidisciplinară , iar mamele, adevărate eroine, se implică total în îngrijirea acestor copii, astfel implicarea afectivă oferă suportul emoțional dar si logistic pentru cel mai bun tratament. Este astfel de înțeles că, chiar daca transferul îngrijirilor medicale se face dinspre pediatrie spre serviciile medicale ale adultului, mama si familia rămân suportul major de îngrijire al pacientului .

2. Tranziția către îngrijirea adulților cu FC

Sistemul de îngrijire pediatric, cu accentul său pe dezvoltare, suport familial și supraveghere strânsă, devine mai puțin adecvat pe măsură ce pacientul crește. Serviciile pentru adulți sunt structurate diferit, punând accentul pe autonomia pacientului, auto-gestionarea bolii și integrarea în societate (educație, carieră, familie) (5).

În plus, adulții cu FC pot dezvolta complicații și comorbidități specifice vârstei adulte, cum ar fi diabetul zaharat indus de FC, infertilitatea, osteoporoza, anxietatea sau depresia, care necesită o expertiză diferită și abordări terapeutice adaptate (6).

3. Principiile strategice de tranziție

In primul rând este nevoie de o abordare multidisciplinară coordonată , esențială fiind colaborarea celor doua echipe de îngrijire, pediatrice și cele pentru adulți, cu integrarea corecta a pacientului si familiei . Protocoalele structurate pentru tranziție, agreate de ambele echipe, stabilesc roluri, termene și strategii de comunicare (7).

In unele tari se asigura, in perioada premergătoare tranziției, consultații comune ale celor doua echipe, astfel încât pacientul sa cunoască medicii ce urmeaza sa-i îngrijească, si sa aiba încredere in noua echipa, eliminând astfel anxietatea. Implicarea unui coordonator dedicat tranziției asigură sprijin personalizat înainte și după transfer, de obicei in Romania acesta fiind medicul pediatru care a îngrijit pacientul .

O tranziție reușită se bazează pe următoarele principii(8,9):

- **Planificare precoce**: începerea procesului în jurul vârstei de 12-14 ani, cu stabilirea unor obiective clare de autonomie și cunoștințe despre boală. Astfel copilul poate fi responsabilizat in mod direct, spre exemplu sa știe administra singur medicația orala, inhalatorie, fizioterapia, orarul.
- **Educația pacientului și a familiei**: asigurarea unui nivel adecvat de înțelegere a bolii, tratamentului și implicațiilor sociale. I se va explica utilitatea pregătirii spre tranziție, implicațiile benefice si schimbările potențiale.
- **Colaborare interdisciplinară**: implicarea ambelor echipe (pediatrică și de adulți) într-un proces de predare-primire gradual.
- **Evaluare continuă a pregătirii**: utilizarea unor instrumente standardizate pentru a evalua nivelul de pregătire al pacientului

Documentația detaliată a transferului, incluzând istoricul medical, complicațiile și planurile de tratament se face prin fisa de tranziție (Fig.1 si 2) . Comunicarea regulată între echipele pediatrice și cele pentru adulți asigură omogenitatea obiectivelor de îngrijire și soluționarea provocărilor emergente.

FISA DE TRANZITIE

NUMELE PACIENTULUI **VARSTA** **CNP**		
ADRESA		
TRANZITIA S-a discutat despre tranzitie cu pacientul? S-a discutat despre tranzitie cu parintii ? Exista probleme legate de tranzitie(specificati)?	DA/NU	DATA
Au fost trimise informatiile (fisa) despre pacient noii clinici ?		
Este bolnavul de acord cu data transferului?		
FERTILITATEA S-a discutat ? Da ☐ Nu ☐ Sfaturi de contraceptie Da ☐ Nu ☐		
TRANSPLANT S-a discutat? Da ☐ Nu ☐ Detalii despre discutii asupra transplantului		
DIAGNOSTIC Data diagnosticului: Simpt. la debut: **Testul sudorii** **Genotip**		
STAREA CLINICA PREZENTA **Date antropometrice:** Înălţime: Greutate: IMC: Funcţia pulmonară: FEV_1: FVC : $SatO_2$:		
Gastrostomă/Sonda naso-gastrică Data: Apetit: Suf. pancreatică: Insuf. pancreatica (preparatul enzimatic utilizat / doză)		
MICROORGANISME *Staphylococcus aureus* ☐ *Haemophilus influenzae* ☐ *Pseudomonas aeruginosa* ☐ *Strenotrophomonas maltophilia* ☐ Complexul *Burkholderia cepacia* ☐ MRSA ☐ Micobacterii atipice-tipul: ☐ Alte microorganisme ☐ specificati		
SPITALIZARI Numar de spitalizari in ultimul an: Motivele internarii:		
SCHEMA DE TRATAMENT ÎN MOMENTUL TRANSFERULUI		

Figură 1 Fisa de tranzitie fata

ALERGII SI REACTII ADVERSE

FIZIOTERAPIE

Metodele

Frecventa:

Complianța:

COMPLICATII	**DETALII**
Hemoptizie Pneumotorax Aspergiloza bronhopulmonara Sindrom de obstructie intestinala distală Hepatopatie Varice esofagiene Diabet secundar Oxigenodependent Artropatie Osteoporoză Alte complicatii	

ISTORIC FAMILIAL

Nume varsta grad rudenie al persoanelor cu MV din familie

ASISTENȚĂ SOCIALĂ

Posibilități de autoîngrijire Da Nu

Necesită asistență socială (materială) Da Nu

LOCUL DE MUNCA

Sfat /recomandări privind alegerea profesiei Da Nu

STUDII

Nivelul de pregătire în momentul tranziției

Nevoi educationale speciale (școlarizare la domiciliu / invatamant la distanta) Da Nu

ÎNGRIJIRE LA DOMICILIU

Este în evidența medicului de familie da ☐ nu ☐

Centrul medical și specialistul la care va fi îndrumat

Persoana de contact-nume si telefon

OBSERVATII

Completat de catre: Data:

Figură 2 Fisa de tranzitie pagina 2, verso

4.Obstacole și provocări în tranziție

Tranziția poate fi afectată de mai mulți factori:

- **Diferențele organizatorice** dintre cele doua sisteme de îngrijire-pediatrice și cele pentru adulți. Pot fi unele discrepanțe, de la modul de abordare al pacientului si familiei, pana la stilul de monitorizare si recomandări terapeutice.
- **Anxietățile pacienților și ale familiilor** legate de schimbarea echipei medicale și pierderea suportului cunoscut apar si in cele mai echilibrate familii si situații. Este

foarte dificil pentru familie, uneori generând anxietate , să știe că va pierde legătura cu medicul pediatru si cu cei cunoscuți, pentru că, de cele mai multe ori, copii cu fibroza chistica sunt îngrijiți în mod special, având riscul infecțios considerabil, iar echipele de pediatrie dezvoltă experiențe semnificative cu acești pacienți.

- **Lipsa programelor de tranziție structurate** în multe unități sanitare duce la inadvertențe si inconsecvențe în îngrijire. Acest fapt trebuie modificat din perspectiva echipelor medicale si a unităților sanitare care oferă îngrijiri de specialitate.
- **Insuficienta pregătire a pacientului** pentru asumarea responsabilității propriei sănătăți (6). Chiar daca au vârsta adultă, marea majoritate a copiilor cu FC sunt dependenți de îngrijirea familiala si au nevoie de aceasta in continuare , de aceea se recomanda ca cel puțin inițial, consultațiile sa includă si familia.

Dintre provocările în procesul de tranziției fac parte diferențele dintre serviciile medicale pentru adulți cu FC, în special în regiunile cu sisteme de sănătate subfinanțate, împiedicând accesul la îngrijire specializată a acestor adulți. Este importantă pregătirea psihologică a pacientului FC, știind ca adolescenții pot avea dificultăți în asumarea responsabilității pentru propria îngrijire, agravate de anxietatea pierderii echipei de îngrijire pediatrică.

Studiile au arătat că tranzițiile neplanificate sau bruște pot duce la abandon, pierderea continuității îngrijirii, scăderea aderenței la tratament și agravarea stării clinice (7), de aceea este nevoie ca tranziția sa fie făcută corect, cu acordul si colaborarea tuturor factorilor implicați: pacientul si familia acestuia, alături de echipa pediatrică si cea pentru adulți.

5. Modele de tranziție

În unele centre europene și nord-americane, tranziția este realizată prin intermediul unor programe specializate care includ:

- **Consultații de tranziție** ce constă in efectuarea consultațiilor combinate atât de către echipa de pediatrie, împreună cu echipa de îngrijire a adultului. In tara noastră , de cele mai multe ori acest tip de colaborare se face telefonic, medicul pediatru comunicându-i medicului pneumolog particularitățile de îngrijire ale pacientului , evoluția si riscurile pe care le presupune fiecare pacient.
- **Coordonatori de tranziție** Desemnarea unei persoane dedicate facilitează comunicarea pacientului cu ambele echipe și intre ele membrii echipelor. De multe ori aceasta persoana este medicul pediatru sau asistenta pediatră.
- **Planuri individualizate de tranziție**: documente care includ istoricul medical, preferințele pacientului și pașii de urmat (9). In acest context este esențială completarea corecta a fisei de tranziție de către echipa pediatrica si transmiterea corecta a acesteia.

Implementarea acestor modele a demonstrat o creștere a satisfacției pacienților, o mai bună aderență la tratament și o reducere a spitalizărilor post-tranziție (10).

6. Rolul echipei medicale

Echipa medicală pediatrică are responsabilitatea de a iniția procesul de tranziție și de a sprijini pacientul în dezvoltarea abilităților necesare pentru autoîngrijire. Echipa pentru adulți trebuie să fie pregătită să primească pacientul, să ofere un mediu prietenos și să continue îngrijirea integrativă.

Este esențială menținerea unei comunicări deschise și eficiente între toate părțile implicate, precum și respectarea preferințelor și temerilor pacientului (11).

7. Concluzii

Tranziția pacienților cu fibroză chistică de la serviciile pediatrice la cele pentru adulți este un proces esențial și complex, care necesită o abordare personalizată, planificată și coordonată. Prin implementarea unor programe structurate de tranziție, pot fi îmbunătățite semnificativ rezultatele clinice și calitatea vieții pacienților adulți cu fibroză chistică. Colaborarea intre echipele medicale si pacient cu familia lui asigură o tranziție corectă si eficace, spre binele pacientului cu fibroza chistică.

Listă abrevieri

FC- Fibroză Chistică

pFC - Pacienților cu Fibroză Chistică

Bibliografie

1. Popa I., Pop LL, Popa Z., Cîlt C., - Ghid de management în mucoviscidoză (fibroza chistică) – Revista Medicală Română, vol. LVI, Nr. 2 , 2009
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-2531.
3. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics. 2011;128(1):182–200.
4. Office D, Heeres I. Transition from paediatric to adult care in cystic fibrosis. Breathe (Sheff). 2022;18(3):210157. doi:10.1183/20734735.0157-2021
5. Durieu I, Reynaud Q, Nove-Josserand R. Mucoviscidose : transition du centre pédiatrique au centre adulte (Transition from paediatric to adult cystic fibrosis care centre). Rev Pneumol Clin. 2016;72(1):72-76. doi:10.1016/j.pneumo.2015.03.001
6. Iles N, Lowton K. What is the perceived nature of parental care and support for young people with cystic fibrosis as they enter adult health services?. *Health Soc Care Community*. 2010;18(1):21-29. doi:10.1111/j.1365-2524.2009.00871.
7. Coyne I, Sheehan A, Heery E, et al. Healthcare transition for adolescents and young adults with long-term conditions: A systematic review. J Adolesc Health. 2020;66(5):582–592.
8. Okumura MJ, Heisler M, Davis MM, et al. Comfort of general internists and pediatricians in providing care for young adults with chronic illnesses of childhood. J Gen Intern Med. 2008;23(10):1621–1627.
9. Betz CL, Lobo ML, Nehring WM. Transition needs of parents of adolescents and emerging adults with special health care needs and disabilities. J Fam Nurs. 2015;21(3):362–412.
10. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, et al. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. Pediatr Pulmonol. 2004;37(1):4–7.
11. Rosen DS, Blum RW, Britto M, et al. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health. 2003;33(4):309–311.

21. INTEGRAREA ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE ÎN MANAGEMENTUL FIBROZEI CHISTICE

Ruxandra-Mioara Râjnoveanu, Corina-Eugenia Budin,
Georgiana Delia Ciucă, Marius Dorin Colceriu

Date generale

Impactul fibrozei chistice (FC) asupra vieții pacienților și a îngrijitorilor acestora este complex, multidimensional, cu afectarea holistică a mai multor domenii, de la suferința fizică (durere, dispnee, fatigabilitate, etc.) și stresul psiho-emoțional (anxietate, depresie), până la limitarea funcțională și a autonomiei. La acestea, se adaugă modificarea vieții din punct de vedere social, limitarea rolului jucat de pacient în familie și societate, și frecvent distresul existențial și spiritual (1). Severitatea impactului fluctuează de-a lungul vieții, atât între diferitele subgrupuri de pacienți cu FC cât și interindividual, cu o creștere a intensității pe măsură ce boala avansează (2).

Obiectivele și direcțiile de îngrijire paliativă

Deşi supraviețuirea s-a îmbunătățit notabil de-a lungul anilor ca urmare a terapiilor inovative genice, personalizate în funcţie de tipul şi poziţia mutaţiei pe care o au în gena CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), cu o creștere a speranței medii de viață la 50 de ani (în țările dezvoltate), numeroși pacienți prezintă simptome semnificative și scăderea calității vieții pentru perioade lungi de timp (1).

Întrucât boala este incurabilă (în lipsa unui transplant pulmonar), **pacienții cu FC ar trebui să beneficieze de o abordare paliativă precoce**, în care pe toată traiectoria bolii, specialiștii în Îngrijiri paliative (IP) să fie partenerii medicilor și ai echipei care îngrijește pacienții cu FC, având noțiuni de bază de îngrijiri paliative (3).

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, îngrijirea paliativă este o abordare oferită de o echipă multidisciplinară cu scopul ameliorării calității vieții pacienților cu boli cronice progresive şi familiilor acestora, fiind centrată pe prevenirea şi înlăturarea suferinței, prin identificarea precoce, evaluarea şi tratarea impecabilă a durerii şi a altor probleme fizice, psiho-sociale şi de ordin spiritual (4).

Obiectivul și direcțiile de îngrijire paliativă se regăsesc și în definiția bazată pe consensul a 22 de experți din cadrul Fundației de Fibroză Chistică, care consideră că **IP are drept scop reducerea simptomelor fizice și emoționale și îmbunătățirea calității vieții la pacienții cu FC de-a lungul vieții lor** (5). Îngrijirea paliativă se face în paralel cu tratamentul standard, longitudinal, cu o intensitate modulată în funcție de gradul nevoilor pacientului și este individualizată în funcție de obiectivele, speranțele și valorile fiecărei persoane cu FC (5).

Abordarea holistică paliativă activă ajută pacienții cu FC:

- să facă față simptomelor și tratamentelor;
- să se adapteze psihologic la traiectoria bolii;
- să ia în considerare impactul transplantului pulmonar;
- să planifice sfârșitul vieții (6).

Există anumite **particularități ale IP în mucoviscidoză** față de alte afecțiuni cronice, din cauza:
- naturii bolii care se manifestă pe toată durata vieții;
- cursului imprevizibil al bolii;
- dificultăților de prognostic;
- vârstei relativ tinere a stadiilor avansate de boală;
- rolului părinților/tutorelui în îngrijire și în luarea deciziilor;
- izolării sociale pentru a controla infecția;
- posibilității transplantului pulmonar ca tratament pentru unii pacienți;
- dezvoltării unor terapii moderne care pot modifica cursul bolii pentru anumiți indivizi (7, 8).

Multe nevoi și probleme rămân nerezolvate la pacienții cu FC nu doar în timpul copilăriei dar și în perioada adultă. Un sondaj realizat în anul 2020 de Dellon și colaboratorii (8) la care au răspuns 70 de adulți cu FC, 100 de îngrijitori și 350 membri ai echipei de îngrijire a identificat **cele mai frecvente nevoi de îngrijiri paliative**:

- suportul emoțional,
- managementul simptomelor psiho-emoționale și
- comunicarea în ceea ce privește deciziile de tratament (8).

Barierele majore în calea îngrijirilor paliative identificate în acest studiu au fost:

- percepția eronată că IP este doar pentru muribunzi;
- lipsa cunoștințelor și a pregătirii în îngrijiri paliative a membrilor echipei de îngrijire a pacienților cu FC (8).

Majoritatea bolnavilor nu ajung să fie văzuți nici măcar o dată de specialiști în îngrijiri paliative, iar discuțiile despre planificarea în avans (Advanced Care Planning, ACP) sunt extreme de rare și, de cele mai multe ori, au loc când se ajunge în stadiul terminal al bolii (End-of-life, EOL), când decesul pare iminent (2, 9, 10). Planificarea în avans permite pacientului și echipei de îngrijire "să spere pentru ce a mai bine dar să facă un plan pentru ce e mai rău". Grijile, nevoile, preferințele și dorințele pacientului trebuie să fie discutate și incluse cât se poate de mult în planificarea în avans (11).

Karlekar și colab. (12) au arătat că deși puțini pacienți cu FC au avut parte de o planificare avansată a îngrijirilor, 90% au fost dispuși să aibă o discuție și au dorit ca medicii lor să-i ajute în luarea deciziilor. O consultație de îngrijire paliativă ar fi putut suplini nevoile acestora, ajuta la îmbunătățirea abilităților de coping, la managementul durerii și al altor simptome, la o aderare mai bună la tratament și la planificarea avansată a îngrijirii (12). Chiar și în cazul în care transplantul este o opțiune viabilă, evoluția FC este schimbătoare și prognosticul rămâne dificil de estimat (11).

Cunoașterea unor informații despre Îngrijirea paliativă este din păcate încă limitată pentru pacienți și familiile acestora. Ei evită discuțiile pe această temă din dorința de a menține o abordare pozitivă. De asemenea, ei consideră în mod eronat că îngrijirea standard și îngrijirea paliativă se exclud reciproc (3, 13). Nici pentru medici discuțiile despre IP nu sunt ușoare, întâmpinând dificultăți între a menține speranța și a discuta despre ultima perioadă a vieții (3). Planificarea în avans și îngrijirile paliative în stadiul terminal se mută de la abordarea centrată pe părinte când bolnavul cu FC are vârsta pediatrică, la o abordare centrată mai mult pe pacient când acesta devine adult (14).

Comunicarea între pacient, familie, toții membrii echipei de îngrijire (inclusiv medicul de familie, membrii echipei de transplant) este vitală pe toată traiectoria bolii (11).

Impactul și managementul simptomelor din perspectiva IP

Pacienții cu FC prezintă o variabilitate semnificativă în experimentarea simptomelor, inerent subiective, și în gradul în care acestea se asociază cu starea de distres fizic și psiho-emoțional, cu impact asupra calității vieții (1). Este extrem de important de avut în vedere faptul că simptomele pacienților cu FC sunt multidimensionale. În consecință, medicii trebuie să obțină informații nuanțate prin evaluarea fiecărei dimensiuni în parte, utilizând scale uni- și multidimensionale, care cuantifică simptomele identificate din mai multe perspective (15).

Scalele unidimensionale măsoară intensitatea, "cantitatea", precum scala analog vizuală (VAS) de la 0 (fără simptomul respectiv) până la 10 (intensitatea cea mai mare pe care și-o poate imagina) sau scala verbală sau scala numerică (Figura 1.a, Figura 1.b) (16). În cazul durerii, cea mai frecvent folosită este Scala analog vizuală de analgezie OMS publicată în 1980 și care permite clasificarea durerii în ușoară (VAS < 4), durere moderată (VAS 4-6) și durere severă (VAS 7-10).

Figura 1.a. Scala analog vizuală (VAS) de măsurare a intensității durerii (16, 17)

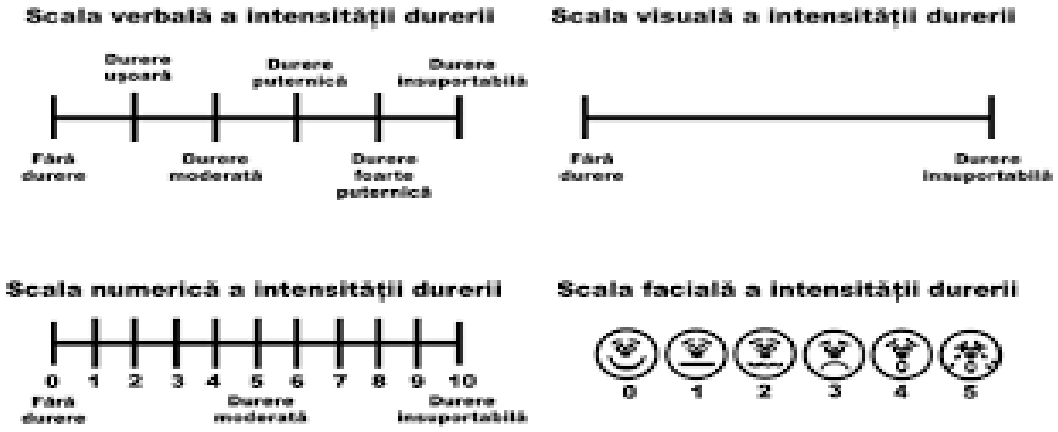


Figura 1.b. Scale unidimensionale de măsurare a intensității durerii (16, 17)

Pentru evaluarea durerii, dintre scalele multidimensionale care măsoară și "calitatea" simptomelor, se poate folosi *Inventarul scurt al durerii (Brief Pain Inventory*) care cuantifică dimensiunea senzorială (natura durerii, localizare și iradiere, intensitate, factori precipitanți, factori agravanți, factori care ușurează), dimensiunea afectivă (răspunsul emoțional la durere, teamă, anxietate, depresie) și impactul durerii (asupra somnului, asupra psihicului, pe plan social, de relaționare, participare la activități) (16, 18).

In ajutorul clinicianului pentru evaluarea simptomelor este formula mnemotehnică: **O, P, Q, R, S, T, U, V**, corespunzător caracteristicilor evaluate (Tabel 1)(18)

Tabel 1. Evaluarea simptomelor în IP (adaptat după Chang VT et al)(18)

O	Onset (Debut)	Când a apărut? Cât timp durează? Cât de dese sunt episoadele?
P	**P**rovoking/ **P**alliating (Factori provocatori/factori care ameliorează)	Ce determină simptomul? Ce agravează simptomul? Ce ameliorează simptomul?
Q	**Q**uality (Calitatea)	Cum vă simțiți? Puteți descrie?
R	**R**egion/ Radiation (Localizare/Iradiere)	Unde este localizat simptomul? Unde iradiază?
S	**S**everity/ Other **S**ymptoms (Severitate/alte simptome)	Care este intensitatea acestui simptom? (scala numerică/ verbal descriptivă). Acum? În medie? In cel mai bun/ rău moment? Există și alte simptome care se asociază?
T	**T**reatment (Tratament)	Ce tratament/ medicamente folosiți? Cât de eficiente sunt? Ce ați folosit în trecut? Există efecte secundare?
U	**U**nderstanding/ Impact on you (Înțelegere/Impactul)	Ce credeți că determină acest simptom? Cum vă afectează viața de zi cu zi?
V	**V**alues (Valori)	Care este obiectivul dumneavoastră legat de acest simptom? Care este intensitatea accceptabilă pentru dumneavoastră (0-10)?

Evaluarea minuțioasă și multidimensională a simptomelor are rolul de a ghida selecția medicației centrate pe simptom și de a aduce informații asupra etiologiei sau fiziopatologiei simptomului cu selectarea intervenției țintă (1).

În ajutorul medicilor care se ocupă de pacienții cu FC poate fi foarte folositor și un instrument care evaluează severitatea simptomelor: ESAS – Sistemul de evaluare simptomatică Edmonton (20)(Figura 2), care deși a fost inițial destinat pacienților oncologici poate fi utilizat și în alte afecțiuni non-oncologice, precum FC. Instrumentul permite atât cuantificarea simptomelor cât și monitorizarea evoluției lor sub măsurile farmacologice și non-farmacologice aplicate.

Sistemul de evaluare simptomatică Edmonton (ESAS)

Pacient_____ Data _____

Secţia_____

Fără durere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Cea mai mare durere imaginabilă
Fără oboseală	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Oboseala cea mai mare imaginabilă
Fără greaţă	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Greaţa cea mai intensă imaginabilă
Fără depresie	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Depresia cea mai mare imaginabilă
Fără anxietate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Anxietatea maximă imaginabilă
Fără somnolenţă	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Somnolenţa cea mai mare imaginabilă
Apetitul cel mai bun posibil	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Inapetenţa completă
Starea cea mai buna posibila	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Starea cea mai rea imaginabilă
Fără dispnee	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Dispneea cea mai severă imaginabilă
Altă problemă	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Completat de :
☐ Pacient ☐ Aparţinător ☐ Pacient ajutat de aparţinător
* in cazul completării de către aparţinător oboseala, depresia, anxietatea si starea "de bine" nu se evaluează!
Scor MMSE: _____ Nivel de educaţie: _____

Figura 2 - Sistemul de evaluare simptomatică Edmonton (ESAS)(20)

Un alt instrument care poate oferi o evaluare holistică multidimensională a calității vieții legată de sănătate este Chestionarul revizuit de FC (CFQ-R; The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) care se poate utiliza la copii, adolescenți și adulți (21).

Simptomele care de multe ori ajung să fie refractare la tratament mai ales în stadiile avansate de boală, necesită o abordare paliativă complexă, cu utilizarea analgezicelor opioide, a anxioliticelor, a oxigenoterapiei și a ventilației non-invazive, alături de strategii psiho-comportamentale suportive (11).

Balanța dintre oferirea unui tratament activ, eficace, care controlează adecvat simptomatologia poate fi uneori dificil de menținut, mai ales în cazul pacienților aflați în așteptarea transplantului. Integrarea abordării paliative, inclusiv discuții despre faza terminală a bolii, sunt recomandate în aceste situații (11).

Subutilizarea îngrijirilor paliative în FC poate fi explicată și prin faptul că există studiile clinice limitate pe această temă (1). In plus, niciun studiu nu a evaluat momentul când ar trebui incluse îngrijirile paliative specializate pe traiectoria bolilor genetice, inclusiv al FC (22). În lumina acestor date, studiul InSPIRe:CF a lui Lowers și colaboratorii (22) a propus evaluarea intervenției de îngrijiri paliative specializate asociate terapiei de fond comparativ cu terapia de fond singură asupra calității vieții a 264 adulți cu FC din 5 clinici specializate din America de Nord. Instrumentul folosit a fost **Scala integrată a rezultatelor paliative - IPOS (Integrated Palliative Outcomes Scale**) (23) care a evaluat dimensiunile fizice, emoționale și psihosociale, inclusiv tusea, durerea, slăbiciunea, sentimentele de anxietate sau depresie. Calitatea vieții a fost evaluată multidimensional prin instrumentul **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care** (23). Rezultatele acestui studiu randomizat nu sunt încă publicate dar sunt extrem de așteptate pentru a aduce un plus de informații în acest domeniu (22, 23).

Modele de integrare a IP în managementul pacienților cu FC

Ameliorarea calității vieții rămâne un obiectiv – cheie atât pentru cei care suferă de FC dar și pentru cei care-i îngrijesc, fie că este vorba de personalul medical, fie de familiile pacienților (1, 9). Integrarea IP în managementul FC este o temă extrem de puțin studiată sau implementată. De asemenea, este puțin cunoscut care este cel mai bun model și când este momentul optim de integrare a îngrijirilor paliative în practica clinică, corespunzător vârstei și spectrului atât de complex al bolii (9).

Fundația de Fibroză Chistică a publicat în 2020 un consens al experților despre diferite aspecte cu care medicii/pacienții/îngrijitorii se confruntă de-a lungul evoluției bolii (5). Din enunțurile cu grad înalt de validare a experților în FC sunt de subliniat următoarele aspecte:

Îngrijirele paliative de bază (primare) se referă la anumite obiective/direcții, fără a se limita la acestea (5, 7):

- Gestionarea durerii și a altor simptome fizice și emoționale ale pacienților.
- Implicarea în discuții cu pacienții și îngrijitorii despre obiectivele de îngrijire.
- Explorarea opțiunilor terapeutice de prelungire a vieții în cazurile de insuficiență respiratorie.
- Identificarea proximității de asistență medicală.
- Îndrumarea dezvoltării și documentării directivelor anticipate.

Îngrijiri paliative de specialitate includ, dar nu se limitează la (5, 7):

- Asistență în gestionarea simptomelor fizice și emoționale refractare la intervențiile primare de îngrijire paliativă.
- Abordarea suferinței existențiale/spirituale a pacienților sau a îngrijitorilor.
- Discutarea despre probleme anticipate atunci când există neînțelegeri ale opțiunilor și ale prognosticului.
- Facilitarea rezolvării discordanțelor între pacienți, îngrijitori și furnizorii de servicii de sănătate, inclusiv nealinierea obiectivelor de îngrijire și a deciziilor de tratament.
- Explorarea dorințelor legate de îngrijirea din stadiul terminal.
- Educarea și sprijinirea pacienților și îngrijitorilor cu privire la discuțiile despre transplant, inclusiv indicațiile medicale, procedurile și rezultatele (5).

Un model de integrare a IP primare și specializate care țintesc nevoile pacienților cu FC și ale familiilor acestora, este propus de Fundația de Fibroză Chistică pe toată traiectoria bolii, de la momentul de diagnostic până la perioada de doliu (Figura 3) (5).

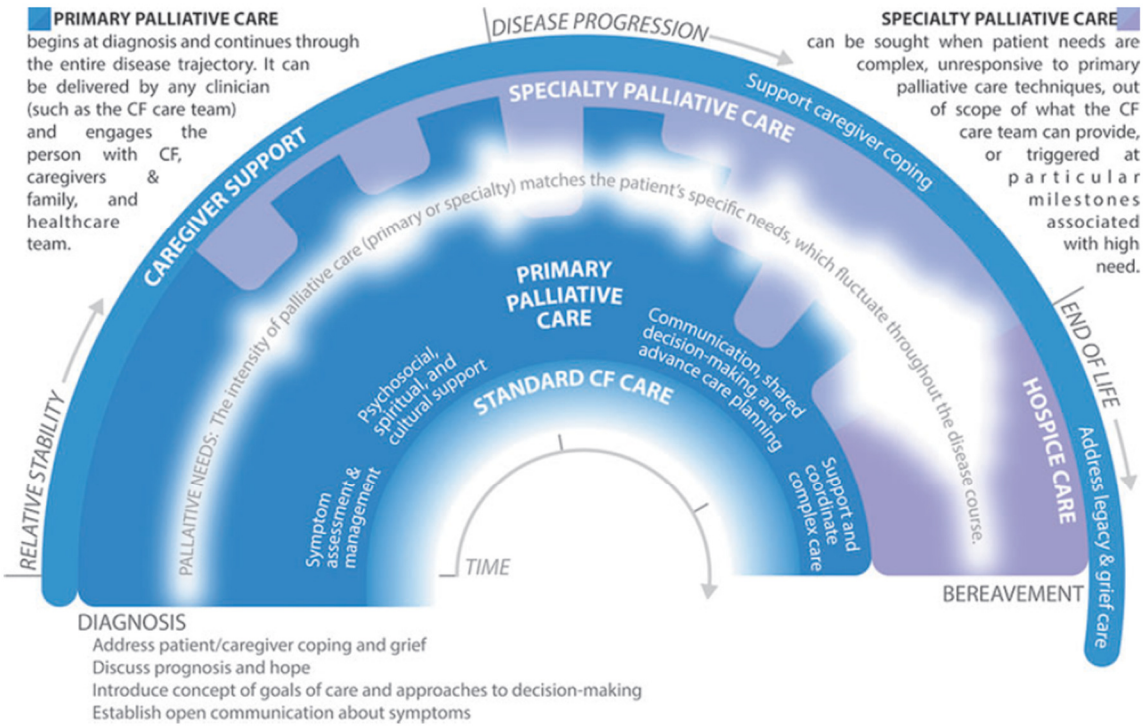


Figura 3. Un model de integrare a IP primare și specializate care țintesc nevoile pacienților cu FC și ale familiilor acestora (conform cu Kavalieratos D et al)(5)

Screening-ul și evaluarea nevoilor îngrijirilor paliative în FC - conform recomandărilor propuse de Fundația pentru Fibroză chistică (7):

- **Pentru persoanele cu FC cu vârsta cuprinsă între 12 și vârsta adultă -** utilizarea celor 10 parametrii incluși în scala IPOS (Integrated Palliative Outcomes Scale, Scala integrată a rezultatelor paliative) (23) anual și în momente de declin ale bolii (de exemplu, modificări ale severității bolii, declin funcțional) - pentru screening și evaluarea clinică a nevoilor de îngrijiri paliative nesatisfăcute.
- **Pentru copiii cu FC sub 12 ani** - utilizarea IPOS pentru a ghida conversațiile cu copiii și îngrijitorii, anual și în momente de declin ale bolii (de exemplu, modificări ale severității bolii, declin funcțional), pentru a identifica nevoile nesatisfăcute de îngrijiri paliative (7).
- **Pentru îngrijitorii persoanelor cu FC de toate vârstele** - oferirea de screening pentru cel puțin un îngrijitor principal anual și, în momentele de declin ale bolii (de exemplu, modificări ale severității bolii, declin funcțional), când intervine un trigger se declanșează screening-ul repetat, folosind **BASC (Brief Assessment Scale for Caregivers, Scala de evaluare scurtă pentru îngrijitori**)(24).

În era modernă a terapiilor modulatoare genice, cu beneficii nete pe simptomatologie, evaluarea naturii și a severității impactului bolii asupra pacienților cu FC, în contextul implementării unor modele pragmatic de îngrijiri paliative primare, este de un

real interes. Astfel, un model de screening-și-triaj cu rolul de a identifica principalele cauze de distres care necesită o implicare imediată a specialiștilor în fibroză chistică a fost descris de Dhingra și colaboratorii în 2020, pe 74 pacienți cu FC evaluați printr-un sondaj online lunar timp de 2 ani (25).

Concluziile acestui studiu au arătat că screening-ul activ, continuu, cu evaluarea unor domenii variate de suferință poate identifica un subgrup de pacienți cu FC ale căror probleme clinice pot beneficia de asistență medicală sau psihologică imediată. Investigațiile suplimentare ar trebui să îmbunătățească eficiența screening-ului (25).

Mai recent, studiul lui DiFiglia și colaboratorii (1) efectuat în perioada iunie 2021 - februarie 2022 pe 273 adulți și 44 adolescenți din 5 centre de FC din SUA a evidențiat că principalele simptome identificate prin scala IPOS (23) au fost: fatigabilitatea, durerea și amețeala. Anxietatea, depresia și grijile legate de boală sau tratament sunt alte probleme cu care acești pacienți se confruntă frecvent. Aproape 20% din pacienții adulți și de vârstă pediatrică au simțit că familia și prietenii sunt anxioși sau îngrijorați de boala lor (1).

Implementarea unui model nou multidimensional de îngrijiri paliative primare, centrate atât pe cele mai frecvente simptome clinice cât și pe nevoile psiho-sociale și spirituale, în paralel cu educația pacienților, familiei și a întregii echipe de îngrijire, reprezintă o necesitate și o direcție nouă de explorat în anii care urmează (1).

CONCLUZII

Integrarea IP este recomandată încă de la momentul diagnosticului fibrozei chistice, în paralel cu tratamentul standard de fond, și trebuie să continue pe toată traiectoria bolii. Deși există o recunoaștere importantă a beneficiilor IP, încă rămân multe lacune în cunoștințele despre îngrijirea paliativă printre adulții cu FC, îngrijitorii și echipa de îngrijire a FC. Dezvoltarea unor intervenții adresate nevoilor specifice ale pacienților și familiilor acestora și integrarea acestora în ghiduri reprezintă direcții noi pentru lumea medicală și pentru comunitate.

Listă abrevieri

FC – Fibroză Chistică
IP - Îngrijiri Paliative
ACP - Advanced Care Planning
VAS - Scala Analog Vizuală
ESAS – Sistemul de Evaluare Simptomatică Edmonton
CFQ-R - The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
IPOS - Integrated Palliative Outcomes Scale
BASC - Brief Assessment Scale for Caregivers

BIBLIOGRAFIE

1. DiFiglia S, Dhingra L, Georgiopoulos AM, Papia K, Sullivan E, Plachta A, Boccio C, Portenoy R, Basile M. Addressing Symptom Burden and Palliative Care Needs in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of the Literature. Life. 2023 Jul 25;13(8):1620.
2. Marmor M, Jonas A, Mirza A, Rad E, Wong H, Aslakson RA, Aslakson R, Ast K, Carroll T, Dzeng E, Harrison KL. Opportunities to improve utilization of palliative care among adults with

cystic fibrosis: A systematic review. Journal of Pain and Symptom Management. 2019 Dec 1;58(6):1100-12.
3. Blin T, Flament T, Mankikian J, Vibet S, Chaumier F. Palliative care in cystic fibrosis. BMJ Supportive & Palliative Care. 2020 Sep 1;10(3):341-2.
4. World Health Organization. National cancer control programmes, policies and managerial guidelines.
5. Kavalieratos D, Georgiopoulos AM, Dhingra L, Basile MJ, Rabinowitz E, Hempstead SE, Faro A, Dellon EP. Models of palliative care delivery for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed consensus guidelines. Journal of Palliative Medicine. 2021 Jan 1;24(1):18-30.
6. Friedman D, Linnemann RW, Altstein LL, Islam S, Bach KT, Lamb C, Volpe J, Doolittle C, John AS, O'Malley PJ, Sawicki GS. The CF-CARES primary palliative care model: a CF-specific structured assessment of symptoms, distress, and coping. Journal of Cystic Fibrosis. 2018 Jan 1;17(1):71-7.
7. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation patient registry 2018 annual data report.
8. Dellon EP, Basile M, Hobler MR, Georgiopoulos AM, Chen E, Goggin J, Goss CH, Hempstead SE, Faro A, Kavalieratos D. Palliative care needs of individuals with cystic fibrosis: perspectives of multiple stakeholders. Journal of Palliative Medicine. 2020 Jul 1;23(7):957-63.
9. Chin M, McIntosh ID, Somayaji R. Overlooking the landscape of palliative care in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2020 May 1;19(3):336-8.
10. Linnemann RW, Friedman D, Altstein LL, Islam S, Bach KT, Georgiopoulos AM, Moskowitz SM, Yonker LM. Advance care planning experiences and preferences among people with cystic fibrosis. Journal of palliative medicine. 2019 Feb 1;22(2):138-44.
11. Castellani C, Duff AJ, Bell SC, Heijerman HG, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of cystic fibrosis. 2018 Mar 1;17(2):153-78.
12. Karlekar M, Doherty KE, Guyer D, Slovis B. Integration of palliative care into the routine care of cystic fibrosis patients. Palliative Medicine. 2015 Mar 1;29(3):282.
13. Braithwaite M, Philip J, Tranberg H, Finlayson F, Gold M, Kotsimbos T, Wilson J. End of life care in CF: patients, families and staff experiences and unmet needs. Journal of cystic fibrosis. 2011 Jul 1;10(4):253-7.
14. Chen E, Killeen KM, Peterson SJ, Saulitis AK, Balk RA. Evaluation of pain, dyspnea, and goals of care among adults with cystic fibrosis: a comprehensive palliative care survey. American Journal of Hospice and Palliative Medicine®. 2017 May;34(4):347-52.
15. Chang VT. Tools for pain and symptom assessment. InTextbook of Palliative Medicine and Supportive Care 2021 Jul 15 (pp. 167-188). CRC Press.
16. Râjnoveanu RM, Îngrijirile paliative la pacienții cu boli respiratorii, Tratat de pneumologie / coord.: Doina Adina Todea, Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2023, 815-822.
17. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?. Pain. 1997 Aug 1;72(1-2):95-7.
18. Moşoiu D. Ghid de Ingrijire paliativă de bază. Hospice Casa Sperantei, 2016
19. Chang VT, Arnold RM, Savarese D. Approach to symptom assessment in palliative care. UpToDate2020. 2017 Jul.
20. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. Journal of palliative care. 1991 Jun;7(2):6-9.
21. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. Quality of Life Research. 2003 Feb;12:63-76.
22. Lowers J, Dellon EP, Stephenson A, Arnold R, Althouse A, Jeong K, Dubin E, Soodalter J, Hovater C, Bakitas M, Goggin J. Integrating specialist palliative care to improve care and reduce suffering: cystic fibrosis (InSPIRe: CF)–study protocol for a multicentre randomised clinical trial. BMJ Open Respiratory Research. 2022 Sep 1;9(1):e001381.

23. Schildmann EK, Groeneveld EI, Denzel J, Brown A, Bernhardt F, Bailey K, Guo P, Ramsenthaler C, Lovell N, Higginson IJ, Bausewein C. Discovering the hidden benefits of cognitive interviewing in two languages: The first phase of a validation study of the Integrated Palliative care Outcome Scale. Palliative medicine. 2016 Jun;30(6):599-610.
24. Glajchen M, Kornblith A, Homel P, Fraidin L, Mauskop A, Portenoy RK. Development of a brief assessment scale for caregivers of the medically ill. Journal of pain and symptom management. 2005 Mar 1;29(3):245-54.
25. Dhingra L, Walker P, Berdella M, Plachta A, Chen J, Fresenius A, Balzano J, Barrett M, Bookbinder M, Wilder K, Glajchen M. Addressing the burden of illness in adults with cystic fibrosis with screening and triage: An early intervention model of palliative care. Journal of Cystic Fibrosis. 2020 Mar 1;19(2):262-70.

22. EXPLORĂRI FUNCȚIONALE LA PACIENȚII CU FIBROZA CHISTICĂ

Roxana Maria Nemeş

1. Fibroză chistică – generalități

Boala pulmonară în fibroza chistică (FC) se dezvoltă din primele săptămâni de viață, adesea fără semne și simptome clinice (1-5). În timp, funcția pulmonară se deteriorează și apar modificări structurale ireversibile, cum ar fi bronșiectazie și fibroză pulmonară (6,7). Deși multe organe și sisteme sunt afectate de fibroza chistică, evoluția bolilor pulmonare, în majoritatea cazurilor, determină durata și calitatea vieții. Astfel, evaluarea timpurie a anomaliilor sistemului respirator este esențială, permițând intervenția promptă și întârziind progresia modificărilor patologice (8). Testarea funcției pulmonare are un rol esențial in diagnosticul si managementul fibrozei chistice la copiii cu vârsta >6 ani.

2. Spirometrie

Este cel mai simplu, accesibil, non-invaziv, reproductibil și obiectiv instrument de măsurare a limitării fluxului de aer, dar cu o sensibilitate relativ scăzută în stadiile incipiente ale fibrozei chistice (9).

Pierderea progresivă a funcției pulmonare este tipică în fibroza chistică din cauza eșecului mecanismelor fiziologice normale în clearance-ul mucusului vâscos. Rezultatul este reprezentat de bronșiectazie progresivă și inflamație datorat unui mediu ideal pentru infecția acută cronică și recurentă de către bacteriile care colonizează mucusul. Spirometria oferă o măsurare utilă și obiectivă a disfuncției pulmonare cauzate de FC și de infecții recurente. Oferă informații valoroase atât în urmărirea pacienților cu fibroză chistică pe termen lung, cât și în evaluarea stării lor în timpul exacerbărilor (9, 10). De asemenea spirometria reprezintă un criteriu de evaluare al eficienței terapeutice fiind obligatorie în monitorizarea pacienților.

Până la vârsta de 5 ani, 85% dintre pacienții cu fibroză chistică au bronșiectazii la scanările CT. Leziunile pulmonare pot fi prezente chiar și cu spirometrie normală. Evoluția clinică frecventă a fibrozei chistice este dezvoltarea bronșiectaziei progresive cu eventual deces din cauza insuficienței respiratorii (9).

Testarea funcției pulmonare în îngrijirea pe termen lung a pacienților cu fibroză chistică

Funcția pulmonară poate scădea lent sau rapid de la vârsta fragedă sau poate fi menținută la un nivel ridicat timp de mulți ani înainte de a scădea.

Calibrarea spirometrului se face conform criteriilor ATS/ERS (ATS =**A**merican **T**horacic **S**ociety, ERS = **E**uropean **R**espiratory **S**ociety) utilizând standard o pompă de 3 litri. Dacă pentru testarea pacientului se vor utiliza filtre biologice, atunci calibrarea se va face cu acest filtru montat la seringă. În mod obligatoriu calibrarea spirometrului se va efectua zilnic la începutul programului de lucru și, suplimentar, pe parcursul zilei, dacă acest lucru este necesar (9, 10).

Principalele contraindicații relative ale spirometriei sunt (9, 10):

Contraindicații legate de posibila afectare miocardică sau a creșterii presiunii arteriale : infarctul miocardic în ultima săptămână, hipotensiune sistemică sau hipertensiune severă, aritmie atrială/ ventriculară semnificativă, hipertensiune pulmonară necontrolată terapeutic, istoric de sincopă relaționată cu expirul forțat/ tuse, insuficiență cardiacă decompensată, cord pulmonar acut, embolism pulmonar cu instabilitate clinică (9, 10).

Contraindicații relative relaționate cu riscul de creștere a presiunii intracraniene sau intraoculare : anevrism cerebral, intervenții chirurgicale cerebrale în ultimele 4 săptămâni, chirurgie oculară în ultima săptămână (9, 10).

Contraindicații relative relaționate cu riscul de creștere a presiunii la nivelul sinusurilor sau urechii medii : intervenții în sfera ORL (sinusuri, urechea medie) sau infecții la nivelul urechii medii în ultima săptămână (9, 10).

Contraindicații relative relaționate cu creșterea presiunii intra-toracice și intra-abdominale : pneumotorax, chirurgie toracică în ultimele 4 săptămâni, chirurgie abdominală în ultimele 4 săptămâni, sarcina in ultimul trimestru (9, 10).

Altele: hemoptizie, leziuni ale cavității bucale (9, 10).

În cazul identificării unei contraindicații relative se va analiza raportul risc / beneficiu în vederea efectuării spirometriei sau nu și este de dorit temporizarea acesteia (9, 10).

La pacienții cu modificări toracice semnificative (cifoze, cifoscolioze cu curbură mare) se va calcula înălțimea pacientului (I) utilizând formula de corecție cu anvergura bratelor (AB): I = AB (cm)/1.06. Pacientul va fi poziționat cu spatele lipit de perete, cu brațele perfect întinse de-a lungul peretelui și se va măsura anvergura brațelor de la un index la altul (9, 10).

În mod ideal, înainte de efectuarea spirometriei, pacientul vă evita :efortul intens cu o oră înainte de test, consumul de alcool cu 8 ore înainte, fumatul cu o oră înainte de test, îmbrăcămintea incomodă ce poate restricționa expansiunea toracică (9, 10).

Principalii parametrii funcționali respiratori ce îi vom regăsi într-un buletin de sprirometrie sunt (9, 10):

- CV (VC - vital capacity) = capacitatea vitală
- CVF (FVC - forced vital capacity) = capacitatea vitală forțată
- VEMS (FEV_1- flow expiratory volume in one second) = volumul de gaz maxim expirat în prima secundă a unui expir maximal și forțat
- debitul expirator maxim de vârf (PEF = peak expiratory flow)
- debitele expiratorii maxime instantanee (MEF_{50}, MEF_{25}, MIF_{50})
- debitul inpirator maxim de vârf (PIF = peak inpiratory flow)

Vârsta > 6 ani: Diferența dintre cele mai mari două valori ale CVF trebuie să fie de <0,150 L, iar diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS trebuie să fie de <0,150 (9).

Vârsta $\leq$ 6 ani: Diferența dintre cele mai mari două valori ale CVF trebuie să fie de <0,100 L sau 10% din cea mai mare valoare, oricare dintre acestea este mai mare, iar diferența dintre cele mai mari două valori VEMS trebuie să fie de <0,100 L sau 10% din cea mai mare valoare, oricare dintre acestea este mai mare (9).

Criteriile de validitate a unei curbe flux-volum sunt (9, 10):

- Curba expiratorie trebuie să înceapă din punctul zero al graficului şi să fie cât mai aproape de verticală în prima sa porţiune; in mod normal volumul extrapolat trebuie sa fie < 5% din CVF; in caz de ezitare excesiva la efectuarea manevrei de expir, volumul extrapolat este > 5% din CVF;
- Curba expiratorie trebuie **să prezinte un vârf corespunzător PEF**, situat la un volum cât mai aproape de CPT (capacitatea pulmonara totala); PEF este un parametru efort-dependent, de aceea cooperarea pacientului este esentiala;
- CV forţată (măsurată pe axa volumelor) trebuie să fie maximă şi să nu difere cu mai mult de 5% de CV inspiratorie lentă;
- Pe curba inspiratorie debitul trebuie să crească progresiv până la valoarea PIF pentru ca după un mic platou să tindă progresiv către zero;
- CV inspiratorie forţată să fie egală cu CV expiratorie forţată;
- Graficul să fie continuu, fără incizuri sau întreruperi; daca pacientul tușeste în prima secundă a expirului curba nu se ia în considerare;
- Excepţie fac cei cu tulburări severe obstructive, mai ales cei cu recul elastic pulmonar diminuat, la care CV forţată poate diferi cu mai mult de 5% de CV inspiratorie lentă.

Tabloul funcțional al disfuncției ventilatorii restrictive (DVR) cuprinde: CV scăzută, VEMS scăzut, normal sau crescut. VEMS/ CVF_{max} normal sau crescut, MEF_{50} normal, scăzut sau crescut (9).

Tabloul funcțional al disfunctiei ventilatorii obstructive (DVO): CV normal, **VEMS scăzut, VEMS/ CVF_{max} scăzut (<0.70),** MEF_{50} scăzut (9).

Mecanisme ce produc scăderea VEMS în fibroza chistică:

- micşorarea calibrului căilor aeriene (edem, infiltrație, hipersecreție, bronhospasm, compresiune etc.): **afecțiuni obstructive**
- diminuarea reculului elastic pulmonar (emfizemul pulmonar)
- scăderea forței musculare
- scăderea volumului pulmonar (**afecțiuni restrictive), dar VEMS/CV% normal sau crescut**

În contextul acestor mecanisme fiziopatologice, spirometria reprezintă un instrument esențial pentru monitorizarea pacienților cu fibroză chistică în cadrul protocolului național.

Evaluarea funcției musculaturii respiratorii

În evaluarea ***funcţiei de pompă a plămânului*** un rol important îl are testarea funcţiei musculaturii scheletice. Afectarea acesteia se caracterizează prin: pierderea de masă musculară (atrofie) sau prin alterarea funcţională a masei musculare restante. Se cunosc metode simple care pot fi utilizate de rutină în evaluarea forţei musculaturii respiratorii precum: măsurarea PIMS (presiunea inspiratorie maximă statică) şi a PEMS (presiunea expiratorie maximă statică), metode care depind însă foarte mult de cooperarea pacientului (11, 12).

Valorile PIMS și PEMS sunt adesea mai mici la pacienții cu FC din cauza infecțiilor pulmonare cronice, obstrucție a volumului pulmonar crescut care dezavantajează mecanic diafragmul, oboseală musculară din cauza muncii crescute a respirației (11).

Malabsorbția din cauza insuficienței pancreatice duce la **malnutriție**, care contribuie la **atrofia mușchilor scheletici**, inclusiv a mușchilor respiratori. Acest lucru are ca rezultat valori mai scăzute **ale PIMS/PEMS**, în special în stadiile avansate ale bolii (11, 12).

Pacienții mai tineri cu fibroză chistică sau cei cu **boală mai ușoară** tind să aibă PIMS/PEMS aproape normal. **Boala** progresivă se corelează cu o scădere a forței musculare respiratorii. PIMS/PEMS mai scăzut se corelează adesea cu: VEMS mai mic, volum rezidual **mai mare,** dispnee crescută (11, 12).

S-a demonstrat că antrenamentul mușchilor respiratori (de exemplu, dispozitivele de antrenament al mușchilor inspiratori) **îmbunătățește PIMS și PEMS** la unii pacienți cu fibroză chistică. Acest lucru se poate traduce printr-o **mai bună capacitate de exercițiu** și **o calitate mai bună a vieții** (11, 12).

3. Bodypletismografie

Bodypletismografia este importantă în evaluarea deteriorării parenchimatoase, a hiperinflației pulmonare prin măsurarea capacității reziduale forțate (CRF) și a volumului rezidual (VR) (13).

Pletismografia corporală este utilizată pentru a măsura capacitatea pulmonară totală (CPT) și volumul rezidual (VR) și poate evalua volumul de aer rezidual care este crescut în afectarea pulmonară din fibroza chistică (14). Pletismografia corporală este foarte utilă pentru a aprecia volumele pulmonare la sugari și copii preșcolari, arătând valori ridicate ale volumului rezidual care sugerează captarea precoce a gazelor chiar și la sugarii cu FC (13,14). Pletismografia corporală poate măsura, de asemenea, rezistența specifică a căilor respiratorii (sRaw), care este o combinație de rezistență a căilor respiratorii și capacitate reziduală funcțională (CRF) și indică obstrucția fluxului de aer. S-a constatat că sRaw este semnificativ crescut la copiii cu fibroză chistică în comparație cu subiecții sănătoși și este mai sensibil la detectarea precoce a bolii pulmonare decât spirometria (13,14).

Constatările spirometrice și pletismografice corporale dintr-un studiu au confirmat modificări bine cunoscute ale funcției pulmonare la FC la adulți și includ agravarea limitării fluxului de aer (↓CVF, ↓VEMS/CVF, ↓Gaw și ↓Raw) și captarea aerului (↓VR și ↓VR/CPT) cu boală pulmonară progresivă a FC. Aceste tulburări ale functiei pulmonare în FC rezultă din insuficiența ventilatorie obstructivă progresivă datorată bronșiectaziei. Mecanismele fiziopatologice propuse ale obstrucției în bronșiectazia fibroză chistică includ căi respiratorii pliabile în condiții de debit ridicat, îngroșarea peretelui căilor respiratorii, obstrucția căilor respiratorii mici și mari cu mucus, celule inflamatorii și bacterii (15).

Rezistența la flux este invers proporțională cu (14):

- Raw↑ la volum mic (copii comparativ cu adulții)
- Adulții de talie mică față de adulții cu talie mare
- Raw mai mică în inspir decât în expir

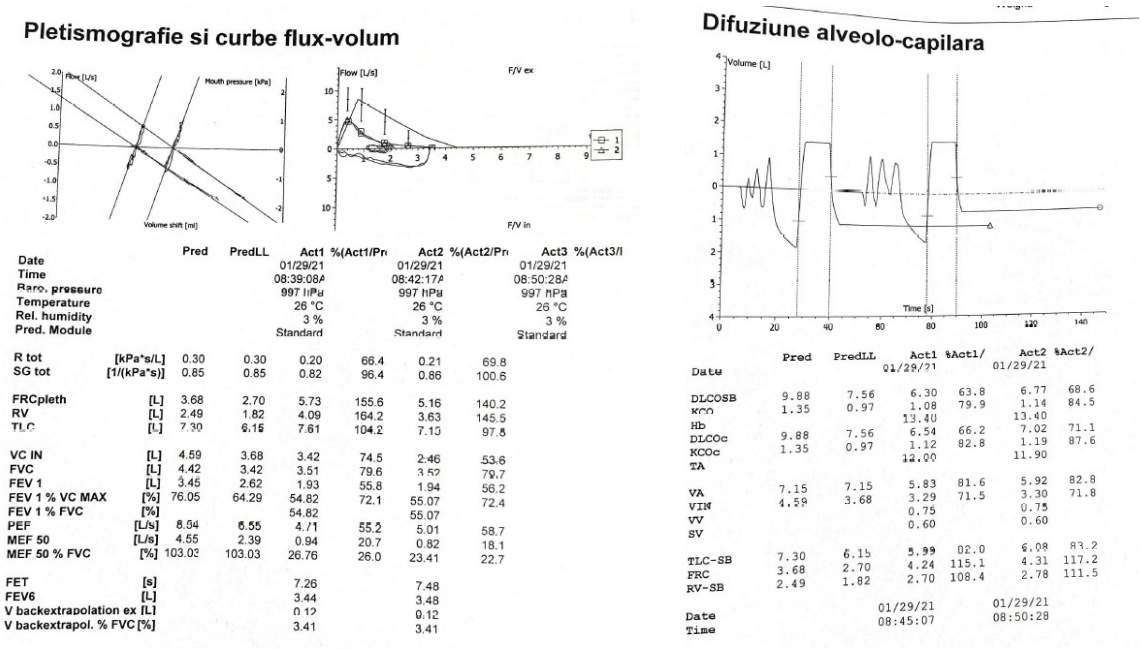


Fig. 1. Buletin explorare funcțională complexă

4. Test de mers 6 minute (TM6)

Se desfășoară în interior, pe un coridor drept și plat de 30 de metri (ideal); lungimea coridorului trebuie marcată la fiecare 3 metri. Pacientul merge înainte și înapoi în propriul ritm, cu scopul de a parcurge o distanță cât mai mare. Este încurajat cu expresii standardizate (ex.: „Mergeți bine. Continuați tot așa.”). Pacientul poate opri și se poate odihni, însă cronometrul continuă să funcționeze (16).

Distanța prezisă parcursă la TM6 se exprimă în metri (m) și poate fi calculată după cum urmează (16, 17):

- pentru bărbați: d = 7,57x I (cm) -5.02 x vârsta (ani) -1.76 x G (kg) - 309
- pentru femei : d = 2,11x I (cm) – 5.78 x vârsta (ani) – 2.29 x G (kg) + 667 și ulterior se calculează distanța relativă exprimată ca % din distanța prezisă.

Un nivel scăzut al TM6 (475 m) sau o desaturare (SpO2 90%) în timpul TM6 au fost asociate cu un risc crescut de deces fără transplant sau transplant pulmonar. Aceste date sugerează că TM6 oferă informații importante de prognostic la adulții cu fibroză chistică. TM6 s-a corelat cu VEMS% pred, indicând scaderea capacitatii de efort odată cu creșterea limitării fluxului de aer la adulții fibroză chistică (16, 17).

Desaturarea (SpO2 90%) în timpul TM6 a apărut exclusiv la pacienții cu VEMS 60% pred, deși un grup de pacienți cu limitare foarte severă a fluxului de aer (VEMS < 30% pred) nu a avut desaturare. Principalii factori determinanți ai desaturarii în timpul TM6 au fost VEMS% pred și SpO2 în repaus, care au fost, de asemenea, asociate cu scăderea distanței pentru TM6 (16, 17).

5. Curba de spălare a azotului

O metodă revoluționară de testare funcțională pulmonară este curba de spălare a azotului în respirație multiplă (MBNW). Este o completare valoroasă, non-invazivă a testelor volumetrice tradiționale (spirometrie și pletismografie corporală) și se corelează cu

rezultatele studiilor imagistice . MBNW permite detectarea anomaliilor în căile aeriene mici (<2 mm în diametru) unde apar modificări pulmonare timpurii. În această metodă, azotul, o componentă a aerului atmosferic, este utilizat ca și gaz trasor. Testul implică eliminarea treptată a azotului în timp ce individul respiră oxigen 100% medical. Această spălare continuă până când concentrația de azot din plămâni scade la un nivel echivalent cu 1/40 (2,5%) din concentrația sa inițială. În tot acest timp, reducerea concentrației de azot este monitorizată continuu și înregistrată în timp real. Indicele de clearance pulmonar (ICP) este cel mai frecvent utilizat parametru în MBNW și reprezintă numărul de turnover-uri pulmonare necesare pentru a elimina azotul gazos din plămâni. Are un rol bine stabilit în diagnosticarea și monitorizarea progresiei bolii la copiii cu fibroză chistică, fiind un marker al neomogenității ventilației (18, 19).

MBNW pare a fi o tehnică mai sensibilă decât spirometria pentru detectarea anomaliilor precoce ale funcției pulmonare în boala pulmonară din FC. Majoritatea copiilor (92,6%) dintr-un grup de studiu au avut ICP crescut, chiar și cei cu VEMS normal. Majoritatea pacienților cu VEMS normal (85%) au avut un ICP crescut (>6,98). Ca și în alte studii, rolul ICP ca marker mai sensibil și mai util decât VEMS pentru detectarea unui declin al funcției pulmonare la copiii de vârstă școlară a fost dovedit (18, 19).

6. Oscilometria de impuls (IOS)

Oscilometria de impuls este un instrument valoros, neinvaziv, care completează spirometria în evaluarea și urmărirea pacienților cu fibroză chistică. Capacitatea sa de a detecta modificările în timpul exacerbărilor, de a evalua răspunsurile bronhodilatatoare și de a monitoriza progresia bolii, în special la pacienții care nu pot efectua spirometrie, subliniază utilitatea sa clinică (20).

Acest test este ușor și necesită o cooperare minimă; prin urmare, poate fi utilizat chiar și la copiii mici și la adulții slab cooperanți. IOS permite evaluarea rezistenței și reactanței atât în căile respiratorii centrale, cât și în cele periferice. Tehnica implică aplicarea impulsurilor de presiune la frecvențe specifice cuprinse între 5 și 35 Hz pentru a genera vibrații în sistemul respirator. În mod similar cu MBNW, IOS reflectă afectarea căilor respiratorii periferice, unde boala pulmonară începe, dar nu este evaluată prin spirometrie. Prin urmare, aceste teste care detectează modificările căilor aeriene respiratorii mici au început să fie utilizate cu rol important în diagnosticarea și monitorizarea stadiilor incipiente ale fibrozei chistice (20).

Bazându-se exclusiv pe spirometrie pentru a monitoriza progresia bolii pulmonare in fibroza chistica (FC) și pentru a evalua eficacitatea tratamentului este insuficientă. Utilizarea testelor funcționale pulmonare inovatoare, din ce în ce mai disponibile (MBNW și IOS), combinată cu corelația lor cu testele convenționale (spirometrie și pletismografie corporală) poate ajuta la detectarea bolilor pulmonare mult mai devreme. În timp ce VEMS este un instrument de monitorizare stabilit pentru a ghida luarea deciziilor clinice în FC avansată, ICP derivat din MBNW este un parametru sensibil și valoros pentru dezvăluirea declinului funcției pulmonare la copii și devine din ce în ce mai frecvent utilizat în practica clinică (20).

Există o corelație semnificativă între parametrii oscilometriei impulsurilor și ale spirometriei, cum ar fi VEMS și FEF□□-□□ (20, 21).

În timpul exacerbărilor acute, oscilometria de impuls a detectat modificări semnificative: creșteri ale impedanței (Z5), rezistenței (R5-R10), ariei de reactanță (AX), frecvenței de rezonanță (Fres) și delta R5-R20; și scăderea valorilor de reactanță (X5-X20). După tratament, acești parametri au revenit la valoarea inițială, indicând sensibilitatea IOS la modificările clinice (20,21).

De-a lungul timpului, parametrii oscilometriei de impuls au arătat modificări semnificative chiar și atunci când spirometria a rămas stabilă. Mai exact, a existat o creștere semnificativă a Z5% și R5%-R20%, sugerând că IOS poate detecta modificări subtile ale funcției pulmonare mai devreme decât spirometria (20, 21).

7. Fracția de oxid nitric exhalat (FeNO)

Oxidul nitric (NO) este o moleculă importantă de semnalizare produsă de celulele căilor respiratorii (și de alte tipuri de celule) care este legată de numeroase procese ale căilor respiratorii, inclusiv activitatea ciliară, transportul ionilor, apărarea gazdei, inflamația și tonusul vascular. FeNO este redus la pacienții cu FC cu funcție pulmonară normală sau redus în comparație cu subiecții de control non-FC și s-a demonstrat recent că FeNO are o corelație inversă cu indicele de clearance pulmonar. Măsurătorile FeNO sunt utilizate în mod obișnuit pentru a monitoriza starea bolii în astm, despre care se crede că este legat de inflamația eozinofilică în contextul acestei populații de pacienți (22, 23).

Nu este clar exact de ce FeNO este redus în FC, dar ipotezele includ captarea NO produs local în stratul gros de mucus, caracteristică căilor respiratorii FC, scăderea producției prin deficit de NO sintetază, consumul crescut de NO sau defecte ale funcției ciliare. La adulții cu fibroză chistică, FeNO s-a dovedit a fi redus, iar la acești pacienți cu boală pulmonară moderată, nu a fost observată nicio corelație a FeNO cu funcția pulmonară sau microbiologie (22).

S-a raportat că FENO crește în timpul tratamentului unei exacerbări pulmonare într-o cohortă mică (n = 14) de pacienți pediatrici spitalizați, fără corelație cu VEMS%pred sau microbiologic (infecție cu P. aeruginosa) (22, 23).

8. Difuziunea prin membrana alveolo-capilară

Metoda difuziunii prin membrana alveolo-capilară în respirație unică utilizând CO și He permite calcularea volumului rezidual cu heliu (VRHe) și implicit a capacității pulmonare totale cu heliu (CPTHe) și va ține cont de utilizarea valorii TLCO corectat cu valoarea hemoglobinei actuale, la care se adaugă alte recomandări statement ATS/ERS (24):

- calibrarea zilnică a aparatului și controlul infecțiilor sunt obligatorii.
- în funcție de condiția clinică a pacientului se recomandă evitarea administrării suplimentare de oxigen cu 10 minute înaintea testului.
- distanța minimă între 2 teste este recomandată a fi de minim 4 minute; la pacienții cu obstrucție bronșică se recomandă o durată între teste de minim 10 minute pentru a permite o eliminare adecvată a gazului inhalat anterior
- Criterii de acceptabilitate a unui test DLCO:
    - Volumul inspirat ≥ 90% din cea mai mare capacitate vitală
    - 85% din gaz să fie inhalat în mai puțin de 4 secunde
    - timpul ideal de apnee = 10 +/- 2 secunde

- Criteriul de reproductibilitate implică minim 2 teste DLCO cu o diferență de maxim 2 mL · $^{min-1}$ · mmHg-1 (sau 0.67 mmol · $^{min-1}$ · kPa-1)
- Se recomandă să nu se depașească 5 manevre de DLCO; efectuarea a 5 manevre DLCO este urmată de creșterea cu aproximativ 3.5% de COHB urmată de scăderea DLCO cu 3- 3.5%.
- DLCO corectat cu valoarea hemoglobinei (minim 30% pred), CVF > 50% din valoarea prezisă și VEMS/ CVF x100 > LLN sunt criterii funcționale importante de inițiere a tratamentului antifibrotic

Pacienții cu fibroză chistică pot avea atât valori normale cât și valori scăzute ale DLCO în funcție de severitatea bolii (24).

9. Gazometrie

Există mai multe constatări majore în gazometrie în fibroza chistică:

- În primul rând, o scădere liniară a oxigenării a putut fi demonstrată în intervalul de vârstă 5-18 ani, care a fost strâns și independent legată de gradul de hiperinflație pulmonară ($_{pleth\ FRC}$), gradul de limitare a fluxului și volumului (VEMS, FEF_{50}) și neomogenitățile ventilației (ICP) (25, 26).
- În al doilea rând, după cum s-a raportat pentru mai mulți parametri ai funcției pulmonare, scăderea PaO2 este reprezentativă pentru o deteriorare generală a bolii pulmonare, reflectând faptul că factori precum gradul de hiperinflație pulmonară, neomogenitățile ventilației și funcția căilor respiratorii sunt implicați în evoluția pe termen lung a caracteristicilor schimbului de gaze (25).

10. Implicații în exacerbări

Perioadele acute de exacerbare pulmonară sunt cea mai importantă cauză de morbiditate la pacienții cu fibroză chistică și pot fi asociate cu o pierdere a funcției pulmonare. Intervenția înainte de apariția unui răspuns inflamator substanțial crescut poate limita deteriorarea asociată a căilor respiratorii. Factorii care sunt asociați cu un declin mai rapid în timp sunt aderența pacientului, variația naturală a bolii, genetica, agresivitatea și disponibilitatea terapiei și funcția pulmonară mai mare la copiii foarte mici, ceea ce poate duce la un nivel inițial scăzut de terapie. (26, 27)

Cu toate acestea, principala cauză a declinului mai rapid al funcției pulmonare poate fi exacerbarea pulmonară. Până la 25% dintre pacienți nu reușesc să revină la 90% din valoarea inițială în termen de 3 luni de la un pneumotorax . Astfel, numărul și intensitatea acestora, precum și capacitatea de a le preveni reprezintă un aspect critic pentru cât de bine se descurcă pacientul pe termen lung. (27)

Listă abrevieri

FC- Fibroză Chistică
CT – Computer Tomograf
ATS =American Thoracic Society
ERS = European Respiratory Society
CV - Capacitatea Vitală
VC - Vital Capacity

CVF - Capacitatea Vitală Forțată
FVC - Forced Vital Capacity
VEMS - Volumul de Gaz Maxim Expirat în Prima Secundă a Unui Expir Maximal și Forțat
FEV1- Flow Expiratory Volume in One Second
PEF = Peak Expiratory Flow
PIF = Peak Inpiratory Flow
CPT - Capacitatea Pulmonara Totala
DVR - Disfuncție Ventilatorie Restrictivă
DVO - Disfuncție Ventilatoriw Obstructivă
PIMS - Presiunea Inspiratorie Maximă Statică
PEMS - Presiunea Expiratorie Maximă Statică
CRF - Capacitate Reziduală Forțată
VR - Volum Rezidual
sRaw - Rezistența Specifică a Căilor Respiratorii
TM6 - Test de mers 6 minute
MBNW - Curba de Spălare a Azotului în Respirație Multiplă
ICP - Indicele de Clearance Pulmonar
IOS – Oscilometria de Impuls
FeNO - Fracția de Oxid Nitric Exhalat
NO - Oxidul Nitric
VRHe - Volumului Rezidual cu Heliu
CPTHe - Capacității Pulmonare Totale cu Heliu

Bibliografie

1. Esther C.R., Jr., Muhlebach M.S., Ehre C., Hill D.B., Wolfgang M.C., Kesimer M., Ramsey K.A., Markovetz M.R., Garbarine I.C., Forest M.G., et al. Mucus accumulation in the lungs precedes structural changes and infection in children with cystic fibrosis. Sci. Transl. Med. 2019;11:eaav3488. doi: 10.1126/scitranslmed.aav3488
2. Ranganathan S.C., Hall G.L., Sly P.D., Stick S.M., Douglas T.A., AREST-CF Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? Am. J. Respir. Crit.Care Med. 2017;195:1567–1575. doi: 10.1164/rccm.201606-1107CI
3. Nguyen T.T., Thia L.P., Hoo A.-F., Bush A., Aurora P., Wade A., Chudleigh J., Lum S., Stocks J. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. Thorax. 2014;69:910–917. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204023.
4. Bush A., Sly P.D. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. Curr. Opin. Pulm. Med. 2015;21:602–608. doi: 10.1097/MCP.0000000000000209.
5. Bayfield K.J., Douglas T.A., Rosenow T., Davies J.C., Elborn S.J., Mall M., Paproki A., Ratjen F., Sly P.D., Smyth A.R., et al. Time to get serious about the detection and monitoring of early lung disease in cystic fibrosis. Thorax. 2021;76:1255–1265. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216085.
6. Kraemer R., Baldwin D.N., Ammann R.A., Frey U., Gallati S. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. Respir. Res. 2006;7:138. doi: 10.1186/1465-9921-7-138.

7. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J.C., Burgel P.-R., Tullis E., Castaños C., Castellani C., et al. The future of cystic fibrosis care: A global perspective. Lancet Respir. Med. 2020;8:65–124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
8. Breuer O., Caudri D., Stick S., Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. Expert Rev. Respir. Med. 2018;12:905–917. doi: 10.1080/17476348.2018.1519400.
9. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct; 200(8): e70-e88
10. Roberts C, Ward S, Walsted E, Hull JH. Safety of pulmonary function testing; data from 20 years. Thorax. 2018; 73: 385-387
11. Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. J Cyst Fibros. 2017 Sep;16(5):538-552. doi: 10.1016/j.jcf.2017.02.007.
12. ATS/ERS. Statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:518-624
13. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Köhler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jörres RA; Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography--its principles and clinical use. Respir Med. 2011 Jul;105(7):959-71. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
14. Walicka-Serzysko K, Postek M, Borawska-Kowalczyk U, Milczewska J, Sands D. Pulmonary Function Tests in the Evaluation of Early Lung Disease in Cystic Fibrosis. J Clin Med. 2023 Jul 17;12(14):4735. doi: 10.3390/jcm12144735.
15. Ribeiro Moço VJ, Lopes AJ, Vigário Pdos S, de Almeida VP, de Menezes SL, Guimarães FS. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. Rev Port Pneumol (2006). 2015 Jul-Aug;21(4):198-202. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.10.003. Epub 2015 Feb 16.
16. Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. Pediatr Pulmonol. 1996 Aug;22(2):85-9. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199608)22:2<85::AID-PPUL1>3.0.CO;2-I.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2016 May 15;193(10):1185. doi: 10.1164/rccm.19310erratum.
18. Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, Heltshe S, Latzin P, Lindblad A, Pittman JE, Robinson PD, Rosenfeld M, Singer F, Starner TD, Ratjen F, Morgan W. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun;12(6):932-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.
19. Verbanck S, Paiva M, Paeps E, Schuermans D, Malfroot A, Vincken W, Vanderhelst E. Lung clearance index in adult cystic fibrosis patients: the role of convection-dependent lung units. Eur Respir J. 2013;42:380–388. doi: 10.1183/09031936.00125312
20. Kartal Öztürk G, Eşki A, Gülen F, Demir E. Is Impulse Oscillometry System a Useful Method for the Evaluation and Follow-Up of Patients with Cystic Fibrosis? Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2021 Mar;34(1):15-22. doi: 10.1089/ped.2020.1317.
21. Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. Pediatr Pulmonol 2016; 51:1151–1158
22. Kotha, Kavitha et al. Concentration of fractional excretion of nitric oxide (FENO): A potential airway biomarker of restored CFTR function. Journal of Cystic Fibrosis, 2015; Volume 14, Issue 6, 733 - 740
23. Keen C, Gustafsson P, Lindblad A, Wennergren G, Olin AC. Low levels of exhaled nitric oxide are associated with impaired lung function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010 Mar;45(3):241-8. doi: 10.1002/ppul.21137.
24. Graham B, Brusaco V, Burgos F, Cooper B, Jensen R, Kendrick A. 2017 ERS/ATS standards for single-breath. Eur Respir J 2017; 49: 1600016

25. Thews O, Fleck B, Kamin WE, Rose DM. Respiratory function and blood gas variables in cystic fibrosis patients during reduced environmental pressure. Eur J Appl Physiol. 2004 Aug;92(4-5):493-7. doi: 10.1007/s00421-004-1106-5.
26. Kraemer R, Latzin P, Pramana I, Ballinari P, Gallati S, Frey U. Long-term gas exchange characteristics as markers of deterioration in patients with cystic fibrosis. Respir Res. 2009 Nov 12;10(1):106. doi: 10.1186/1465-9921-10-106.
27. Aquino CSB, Rodrigues JC, Silva-Filho LVRFD. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. J Bras Pneumol. 2022 Jun 6;48(3):e20210237. doi: 10.36416/1806-3756/e20210237.

23. IMAGISTICA ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Diana-Luminița Manolescu , Radu-Nicolae Căprariu, Amalia Constantinescu, Roxana-Georgeta Stoicescu, Emil-Robert Stoicescu

1. Introducere

Imagistica pulmonară are un rol esențial în evaluarea și monitorizarea bolilor respiratorii cronice, contribuind la identificarea modificărilor structurale, la stadializarea severității și la ghidarea deciziilor terapeutice. Progresele tehnologice din ultimele decenii au îmbunătățit semnificativ capacitatea metodelor imagistice de a detecta precoce leziunile pulmonare și de a urmări evoluția acestora în timp. În contextul necesității monitorizării repetate, în special la pacienții pediatrici, există un interes tot mai mare pentru utilizarea tehnicilor imagistice neiradiante, care pot completa metodele clasice bazate pe radiații și pot reduce expunerea cumulativă la iradiere (1-7).

2. Modalități imagistice utilizate în fibroza chistică

2.1. Radiografia toracică

Radiografia toracică reprezintă cea mai veche metodă imagistică utilizată în evaluarea pacienților cu fibroză chistică, fiind introdusă pe scară largă în prima jumătate a secolului XX și menținută ca instrument de monitorizare de rutină până la generalizarea tomografiei computerizate. Rolul radiografiei toracice în FC a fost inițial fundamental, în contextul în care alte metode imagistice fie nu existau, fie nu erau accesibile clinic (1). Radiografia oferea o modalitate rapidă și relativ sensibilă de apreciere a severității bolii pulmonare, în special prin analizarea hiperinflației, a infiltratelor parenchimatoase, a atelectaziilor și, în stadiile tardive, a modificărilor fibrotice (3,4,6).

Importanța radiografiei a crescut în anii 1970–1980 odată cu introducerea programelor de supraveghere longitudinală în centrele specializate pentru FC, în care imagistica era corelată cu funcția pulmonară și cu evoluția clinică. În această perioadă au fost propuse mai multe scoruri radiografice pentru cuantificarea afectării pulmonare, dintre care cele mai utilizate au fost scorul Brasfield și scorul Crispin-Norman. Acestea au permis o evaluare semicuantitativă a severității bolii, utilizând elemente precum hiperinflația, infiltratele, atelectaziile, impactarea bronșică și modificările fibrotice. Scorurile au contribuit la standardizarea raportării și la compararea pacienților în studii clinice, fiind ulterior utilizate și în corelație cu parametri funcționali precum FEV1 (2-4,6).

Cu toate acestea, valoarea radiografiei toracice în detectarea modificărilor precoce este limitată. Radiografia nu poate identifica bronșiectaziile incipiente și nu poate diferenția între impactarea mucoasă și alte opacități parenchimatoase (3). Mai mult, nu permite vizualizarea air trapping-ului, un element important în afectarea precoce la copil și adolescent. Aceste limitări explică de ce, odată cu introducerea HRCT, radiografia toracică a fost treptat înlocuită ca metodă de referință structurală (3,4,6).

Totuși, radiografia toracică și-a menținut un rol clinic datorită avantajelor sale: este o investigație rapidă, cu iradiere redusă, disponibilă în majoritatea centrelor și ușor de utilizat în context acut. În multe centre, radiografia toracică se folosește în evaluarea exacerbărilor pulmonare, unde poate evidenția infiltrate noi, atelectazii segmentare,

pneumonii supraadăugate și hiperinflație. Hiperinflația pulmonară este un semn tipic în FC, reflectând obstrucția fluxului expirator și retenția aerului, și poate persista în absența infecției active (3,4,6).

Un element important este raportul cost–beneficiu. Radiografia este o investigație ieftină comparativ cu CT și IRM, ceea ce explică utilizarea sa în țările cu resurse limitate sau în ambulatoriul pediatric. În plus, deoarece doza de iradiere este relativ scăzută, radiografia a fost considerată mult timp o soluție acceptabilă pentru monitorizare anuală, deși, în prezent, această abordare este reevaluată critic în contextul utilizării CT-ului și al preocupărilor legate de expunerea cumulativă la radiații (3,4,6,7).

Din punct de vedere comparativ, radiografia toracică ocupă un loc intermediar între metodele imagistice tradiționale și tehnicile moderne. Spre deosebire de CT, radiografia nu poate detecta modificări structurale subtile precum bronșiectaziile, îngroșarea peretelui bronșic, impactarea mucoasă sau afectarea subpleurală — elemente care definesc progresia bolii (3). Spre deosebire de IRM, nu oferă informații funcționale. Comparativ cu ecografia pulmonară (LUS), radiografia are sensibilitate mai redusă pentru detectarea consolidărilor și a atelectaziilor mici, dar are avantajul vizualizării globale a toracelui, inclusiv a mediastinului și a structurilor osoase (3,4,6,8-16).

În studiile recente, scorurile radiografice precum Crispin-Norman au fost folosite pentru a compara performanța altor metode imagistice non-iradiante. În articole legate de utilizarea ecografiei în FC, s-au raportat corelații pozitive între scorurile LUS și scorurile radiografice de severitate pulmonară, întărind ideea că radiografia continuă să aibă valoare în stratificarea pacienților (13,16). Această utilizare comparativă este relevantă în special în pediatrie, unde LUS și RX pot juca un rol complementar în evaluare (13,15,16).

În prezent, radiografia toracică nu mai reprezintă metoda principală pentru stadializarea structurală a fibrozei chistice, însă rămâne utilă în algoritmul clinic, în special în:

- exacerbări acute;
- situații de urgență;
- monitorizare în absența CT-ului ;
- centre fără acces la IRM sau LUS ;
- urmărire pediatrică selectivă .

Astfel, radiografia toracică nu a dispărut din arsenalul imagistic, ci s-a repoziționat ca instrument de triere și monitorizare în contextul evoluției tehnologiilor moderne (1,17).

Figura 1. Radiografia în fibroza chistică - plaje reticulare bronsiectatice dispuse difuz pe ambele arii pulmonare, mai accentuate în lobii superiori

2.2. Tomografia computerizată (CT) – standardul structural actual

Tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție (HRCT) reprezintă, în prezent, metoda imagistică principală pentru evaluarea morfologiei pulmonare în fibroza chistică și este considerată standardul de referință pentru detectarea precoce a bronșiectaziilor și a remanierii parenchimatoase (3). Spre deosebire de metodele imagistice utilizate anterior, CT oferă o analiză detaliată a arhitecturii bronșice și permite stadializarea în funcție de severitatea afectării, inclusiv în stadiile precoce, când semnele clinice și funcționale sunt încă discrete (3,4,6).

2.2.1. Rolul CT în identificarea modificărilor structurale precoce

Primul domeniu în care CT a revoluționat monitorizarea pacienților cu FC este detecția modificărilor precoce, în special la copil. În perioada pre-CT, majoritatea leziunilor structurale erau identificate tardiv, când apar manifestările clinice evidente, declinul funcțional și modificările radiografice. CT a permis vizualizarea bronșiectaziilor cilindrice incipiente, îngroșării peretelui bronșic și impactării mucoase, deschizând posibilitatea intervenției terapeutice mai timpurii (3,4,6).

Bronșiectaziile sunt semnul morfologic definitoriu al progresiei bolii pulmonare în FC. Studiile CT au demonstrat că bronșiectaziile pot fi detectate chiar și în stadiile asimptomatice, fără corelare imediată cu parametrii funcției pulmonare (3). Această descoperire a condus la redefinirea paradigmei de tratament, care anterior se baza predominant pe parametri funcționali precum FEV1 (3,4,6).

2.2.2. Tabloul lesional al afectării bronșice: bronșiectazii, îngroșarea peretelui bronșic și dopurile de mucus

CT caracterizează trei trăsături structurale principale ale afectării bronșice:

1. Bronșiectaziile — cilindrice, sacciforme sau varicoase ;
2. Îngroșarea peretelui bronșic — marker al inflamației cronice ;
3. Dopurile de mucus — rezultat al impactării mucoase .

Dopurile de mucus sunt un marker clinic major, deoarece impactarea mucoasă favorizează apariția infecțiilor recurente și a progresiei bronșiectaziilor. Aceste elemente structurale nu sunt vizibile la radiografie și sunt slab detectabile ecografic, ceea ce subliniază rolul CT ca metodă structurală de referință (3,4,6).

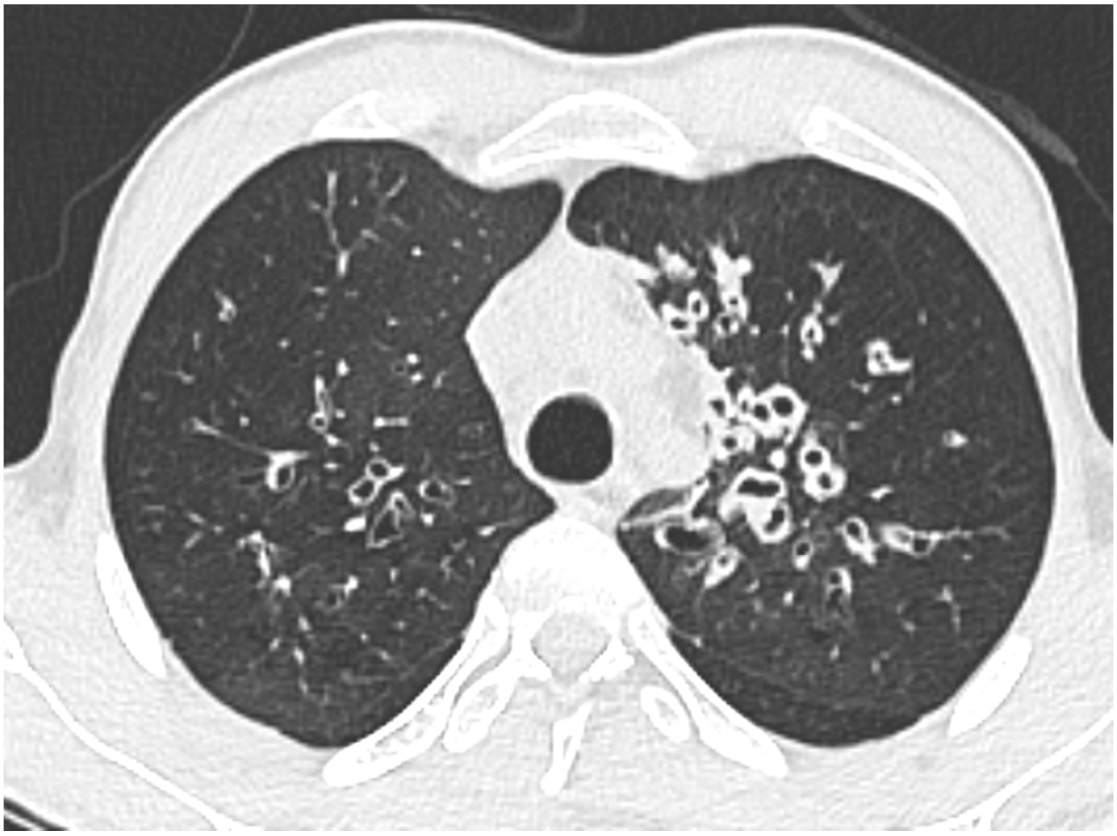


Figura 2. Bronșiectazii (CT) în fibroza chistică – bronșiectazii cilindrice și sacciforme evidente la nivelul lobului superior stânga, ce asociază îngroșarea peretelui bronșic, respectiv fine dopuri de mucus în distalitate

2.2.3. Evaluarea compartimentului alveolar: air trapping și perfuzia pulmonară

Un element esențial în FC este air trapping-ul, rezultat al obstrucției căilor aeriene distale. Air trapping-ul poate fi detectat încă din copilărie, fiind uneori prezent anterior bronșiectaziilor. CT în timp expirator este metoda imagistică standard pentru identificarea

air trapping-ului, motiv pentru care protocoalele CT pentru FC includ de regulă atât faza inspiratorie, cât și faza expiratorie (3,4,6).

2.2.4. Scoruri imagistice CT

Pentru a permite cuantificarea severității, au fost dezvoltate scoruri imagistice standardizate. Dintre acestea, scorul Bhalla este cel mai utilizat în literatura de specialitate și în studiile clinice (3). Scorul evaluează:

- tipul și extinderea bronșiectaziilor;
- îngroșarea peretelui bronșic;
- mucus plugging-ul (dopurile de mucus);
- air trapping-ul (aerul captiv);
- fibroza;
- atelectaziile.

Corelarea scorurilor CT cu funcția pulmonară este deosebit de relevantă. În special, în stadiile moderate–tardive există o relație stabilă (corelație negativă) între scorul Bhalla și FEV1, consolidând rolul CT ca marker structural (3,4,6).

2.2.5. Corelații cu funcția pulmonară și progresia bolii

CT nu doar vizualizează modificările structurale, ci permite aprecierea progresiei bolii. Evoluția bronșiectaziilor este unul dintre cei mai importanți predictori ai declinului funcțional, iar CT poate detecta aceste modificări înainte de deteriorarea FEV1 (3,4,6).
Mai mult, date recente au arătat că markerii funcționali sensibili precum lung clearance index (LCI) corelează cu modificările CT, uneori într-o manieră superioară spirometriei, în special în afectarea precoce la copil (3,4,6).

2.2.6. Aspecte legate de iradiere și siguranță

Principala limitare a CT este iradierea, care poate fi semnificativă în contextul monitorizării repetate. Acest aspect este critic în pediatrie, unde expunerea cumulativă poate fi ridicată pe parcursul deceniilor de supraveghere clinică (3,4,6).
Studiile retrospective au arătat o creștere a dozelor cumulative la pacienții cu FC în ultimele decenii, odată cu accesul crescut la CT, ridicând discuții legate de riscul carcinogen pe termen lung (3,4,6,7).

În prezent, centrele specializate încearcă implementarea protocoalelor low-dose CT, reducând expunerea fără a compromite prea mult informația structurală (3,4,6).

2.2.7. Indicații clinice pentru CT în FC

Indicațiile actuale includ:

- evaluarea structurală la diagnostic;
- aprecierea progresiei bolii;
- evaluarea înainte de schimbarea terapiei;
- evaluarea înainte și după modulatoare CFTR;
- selectarea candidaților pentru transplant;
- investigarea complicațiilor acute.

În exacerbări, CT poate evidenția:

- agravarea bronșiectaziilor;
- atelectazii de novo;
- mucus plugging extensive;

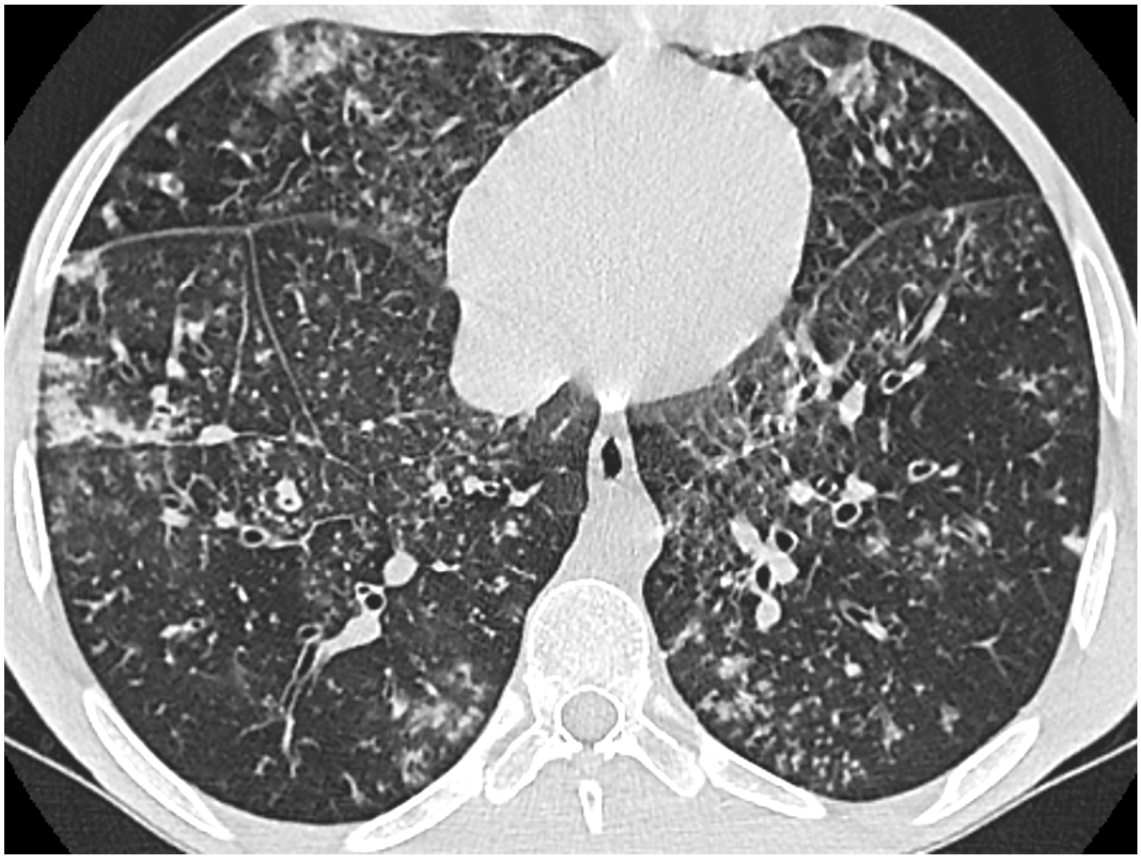


Figura 3. CT în exacerbare – agravarea bronșiectaziilor, modificări de tree-in-bud, câteva procese de condensare subpleurale, respectiv multipe dopuri de mucus în distalitate

2.2.8. Locul CT în algoritmul actual de imagistică în FC

În prezent, CT ocupă poziția centrală în evaluarea structurală și rămâne standardul pentru detecția bronșiectaziilor și a air trapping-ului. Totuși, utilizarea sa este echilibrată cu metode neiradiante precum IRM și LUS, în special în pediatrie (3,4,6).

Algoritmul imagistic modern este unul complementar:

- CT → structural precoce și tardiv (3,4,6)
- IRM → structural + funcțional neiradiant (3,4,6)
- LUS → monitorizare non-iradiantă în exacerbări și pediatrie (13,15,16)
- RX → triere și evaluare acută (1,2)

2.2.9. Perspective viitoare

Integrarea CT cu tehnici avansate precum reconstrucțiile multiplanare, algoritmii AI și analiza radiomică deschide noi direcții în monitorizarea FC. Radiomica poate cuantifica subtilități structurale nedetectabile vizual, iar AI poate automatiza scorurile imagistice, reducând variabilitatea (3,4,6).

2.3. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a devenit în ultimul deceniu un instrument imagistic din ce în ce mai relevant în fibroza chistică, datorită avantajelor sale majore: absența iradierii, posibilitatea evaluării structurilor pulmonare și caracterizarea funcției pulmonare prin tehnici avansate. Spre deosebire de CT, care rămâne standardul structural, IRM are capacitatea de a integra informație structurală și funcțională într-o singură investigație, ceea ce o poziționează favorabil în contextul monitorizării pe termen lung (3,4,6,8).

2.3.1. Avantajul major: absența expunerii la radiații

Cel mai important beneficiu oferit de IRM este lipsa expunerii la radiații, ceea ce este esențial în patologia fibrozei chistice, unde pacienții sunt investigați în mod repetat pe durata vieții (8). Copiii, adolescenții și adulții tineri sunt principalele categorii în care IRM are un potențial de înlocuire parțială sau completă a CT-ului în monitorizare, reducând astfel riscul carcinogen cumulativ (3,4,6).

Această particularitate este de interes special în urma observațiilor privind creșterea dozelor cumulative de radiații la pacienții cu FC, asociată cu utilizarea CT-ului în ultimele două decenii (3,4,6,7).

2.3.2. Caracterizarea structurală prin IRM pulmonară

Deși plămânul este, în mod tradițional, dificil de examinat prin IRM din cauza conținutului crescut de aer și a timpilor scurți de relaxare, progresul tehnologic a permis o vizualizare mult îmbunătățită în FC (8,10,12). IRM poate identifica:

- bronșiectazii (3,4,6)
- îngroșarea peretelui bronșic (1,2)
- mucus plugging (1,2)
- atelectazii (3,4,6)
- consolidări (1,2)
- modificări inflamatorii (1,2)

În mod similar CT-ului, IRM poate caracteriza distribuția leziunilor în lobii pulmonari, iar studiile comparative au demonstrat acuratețe structurală suficientă pentru monitorizarea longitudinală în pediatrie (3,4,6).

2.3.3. Air trapping și ventilație — avantaj clinic major

Un alt avantaj important al IRM este capacitatea de a evalua funcția pulmonară. Tehnici moderne precum: (8,10,12)

- IRM de perfuzie (8,10,12)
- IRM de ventilație (8,10,12)
- IRM cu agenți hiperpolarizați (ex. He-3, Xe-129) (8,10,12)

permit caracterizarea modului în care aerul și sângele circulă prin plămân, aspect esențial în FC. Air trapping-ul, dificil de cuantificat non-CT, poate fi evidențiat indirect prin tehnici funcționale IRM, uneori mai sensibil decât spirometria (3,4,6).

Acest lucru este relevant deoarece afectarea ventilației este un marker precoce al bolii pulmonare în FC, uneori prezent înaintea apariției bronșiectaziilor (3,4,6).

2.3.4. Corelații cu funcția pulmonară și markerii de progresie

Studiile au arătat corelații între lezarea structurală evidențiată prin IRM și parametrii de funcție pulmonară, în special FEV1 și LCI. În unele cohorte pediatrice, IRM s-a dovedit mai sensibilă decât spirometria în detectarea progresiei bolii, ceea ce sugerează un potențial rol de marker imagistic precoce (3,4,6).

2.3.5. Rolul IRM în era terapiilor modulatoare CFTR

Terapiile modulatoare CFTR, introduse recent, schimbă profund evoluția fibrozei chistice. Aceste terapii reduc inflamația, permeabilitatea mucoasă și impactarea bronșică. În acest context, IRM devine un instrument ideal pentru monitorizarea răspunsului la terapie, deoarece permite detectarea atât a modificărilor structurale, cât și funcționale fără expunere la radiație (3,4,6).

În viitor, IRM ar putea deveni metoda preferată de monitorizare longitudinală în terapia personalizată (8,10,12).

2.3.6. Limitări tehnice și logistice

În pofida avantajelor sale, IRM are limitări: (8,10,12)

- durată de examinare mai lungă comparativ cu CT (3,4,6)
- sensibilitate la artefactele de mișcare (3,4,6)
- necesitatea cooperării pacientului (problematic la copil) (1,2)
- disponibilitate redusă în centre non-specializate (1,2)
- costuri superioare CT toracic (3,4,6)
- absența protocoalelor standardizate universal (1,2)

În pediatrie, în special sub vârsta de 6 ani, sedarea poate fi necesară, ceea ce limitează utilizarea repetată (1,2).

2.3.7. IRM comparativ cu CT și LUS

Din punct de vedere al detecției structurale, CT rămâne superior, însă IRM oferă un echilibru între detecția structurală și evaluarea funcțională, fără iradiere. Comparativ cu LUS, IRM este net superioară în caracterizarea bronșiectaziilor, air trappingului și mucus plugging-ului, în timp ce LUS este mai accesibilă și ideală în exacerbări (3,4,6).Astfel, nu există competiție directă între metode, ci complementaritate clinică (3,4,6).

Figura 4. Imagine comparativă CT și IRM în fibroza chistică – proces de condensare cu componenta atelectatică decelat la nivel lingular . Imaginea IRM este în secvență T2 PROPELLER axial.

2.3.8. Perspective viitoare: tehnici emergente

Evoluțiile tehnologice actuale permit anticiparea unei rafinări a rolului IRM în FC. Direcțiile emergente includ: (3,4,6)

- IRM hiperpolarizată cu gaze rare (He-3, Xe-129) (8,10,12)
- IRM cu secvente adjustate pentru investigare pulmonara UTE (ultrashort echo time) pentru vizualizarea structurilor aerate (3,4,6)
- IRM 4D pentru dinamică ventilatorie (8,10,12)
- radiomică IRM (8,10,12)
- integrarea AI în segmentare și scorare automată (22)

Aceste tehnici pot furniza biomarkeri imagistici noi, cuantificabili automat, cu valoare predictivă asupra progresiei bolii (3,4,6).

2.3.9. Protocol de examinare IRM

Protocolul IRM pulmonar utilizat în evaluarea pacienților cu fibroză chistică permite aprecierea afectării structurale și, în centrele specializate, a modificărilor funcționale pulmonare, reprezentând o alternativă neiradiantă pentru monitorizarea longitudinală, în special la copii și adulți tineri (3,4,6).

Examinarea se efectuează cu pacientul în decubit dorsal, utilizând antenă toracică dedicată, iar durata protocolului standard este de aproximativ 20–30 minute. Sunt preferate secvențele rapide cu apnee scurtă; la copilul mic examinarea poate fi realizată în somn natural sau, rar, cu sedare (3,4,6).

Protocolul standard include următoarele secvențe:

- T2 HASTE/SSFSE axial – evaluarea secrețiilor, consolidărilor și atelectaziilor (3,4,6)
- T2 HASTE/SSFSE coronal – aprecierea distribuției lobare a leziunilor (1,2)
- T1 gradient-echo sau Dixon axial – evaluarea structurală generală pulmonară (3,4,6)
- T2 cu supresie de grăsime – evidențierea proceselor inflamatorii parenchimatoase (1,2)
- Achiziții inspir–expir – aprecierea indirectă a zonelor de air trapping (3,4,6)

Opțional, în centrele cu experiență, pot fi adăugate:

- IRM de perfuzie pulmonară – evaluarea defectelor regionale de perfuzie (3,4,6)
- Secvențe funcționale avansate (UTE, tehnici de ventilație) – pentru evaluare funcțională detaliată (11,12)

Raportul imagistic trebuie să includă evaluarea bronșiectaziilor, îngroșării peretelui bronșic, impactării mucoase, consolidărilor, atelectaziilor și eventualelor defecte regionale de perfuzie sau ventilație (3,4,6).

Aplicarea acestui protocol permite monitorizarea evoluției bolii și a răspunsului la tratament fără expunere la radiații, constituind o alternativă valoroasă la CT în supravegherea pe termen lung a pacienților cu fibroză chistică (3,4,6).

2.3.10. Rolul IRM în algoritmul imagistic modern al FC

În prezent, IRM se poziționează ca metodă: (8,10,12)

- ideală pentru monitorizare pe termen lung în pediatrie (1,17)
- utilă în studiile clinice (1,2)
- sensibilă în evaluarea răspunsului la modulatoare (1,2)
- complementară CT în evaluarea structurală (3,4,6)

În centrele moderne, algoritmul imagistic al FC are tendința de a migra către modelul: (1,17)

CT→ diagnostic/severitate
IRM→ monitorizare longitudinală
LUS → exacerbări + pediatrie (3,4,6)

2.4. Nevoia pentru imagistică neiradiantă complementară. Ecografia pulmonară în fibroza chistică — cadrul conceptual

În contextul creșterii speranței de viață, pacienții cu FC sunt supuși unui număr mare de investigații imagistice, în special CT, în scop diagnostic și de monitorizare. În 2012, O'Connell și colaboratorii au demonstrat o creștere semnificativă a dozelor cumulative de radiații în două decenii, ridicând preocupări privind riscul carcinogen pe termen lung (3,4,6,7).

În acest context, se conturează o nevoie clară pentru: metode neiradiante, repetabile, accesibile, aplicabile în pediatrie, utile în exacerbări, integrate în managementul longitudinal. Aceste criterii au revigorat interesul pentru tehnici precum IRM și, în mod particular, ecografia pulmonară (LUS) (8,10,12).

Ecografia pulmonară (LUS) este utilizată în mod tradițional în evaluarea pneumoniilor, a efuziunilor pleurale și a sindroamelor interstițiale, fiind în ultimii ani tot mai integrată în practica clinică pediatrică și de urgență. Extinderea utilizării sale către fibroza chistică a apărut firesc, în contextul nevoii crescânde de metode imagistice neiradiante, repetabile și aplicabile la patul pacientului, mai ales la copii și adolescenți, unde monitorizarea este frecventă și de lungă durată (3,4,6).

Analiza studiilor existente privind utilizarea LUS în fibroza chistică arată că metoda este capabilă să identifice cu bună sensibilitate modificările pulmonare situate subpleural, care sunt frecvent întâlnite în evoluția bolii. În special, ecografia pulmonară permite detectarea:

- consolidărilor subpleurale, frecvent asociate cu impactarea mucoasă sau cu episoade infecțioase acute;
- atelectaziilor segmentare sau subsegmentare, deseori implicate în exacerbările pulmonare;
- artefactelor interstițiale, reflectând afectarea alveolo-interstițială și modificările inflamatorii cronice;
- efuziilor pleurale, chiar și de mici dimensiuni, uneori dificil de evidențiat radiologic (1-4, 6).

Un element conceptual important este faptul că LUS nu oferă o imagine directă a parenchimului pulmonar, ci interpretează modificările de aerare prin intermediul artefactelor generate la nivel pleural. În fibroza chistică, procesul inflamator cronic și impactarea mucoasă conduc frecvent la modificări subpleurale, ceea ce explică sensibilitatea crescută a metodei în detectarea unor leziuni active sau reziduale (3,4,6).

Un avantaj major al LUS este capacitatea de a evidenția modificări dinamice ale aerării pulmonare, permițând evaluări repetate în timpul exacerbărilor și în monitorizarea răspunsului la tratament. Reducerea dimensiunii consolidărilor, reapariția aerării în zonele atelectatice sau scăderea numărului de artefacte interstițiale pot fi urmărite în timp real, fără expunere la radiații și fără necesitatea deplasării pacientului în serviciile de imagistică (3,4,6).

În practica clinică, acest lucru permite integrarea imagisticii în evaluarea zilnică a pacientului cu FC, oferind clinicianului informații rapide privind evoluția procesului pulmonar și eficiența tratamentului instituit (3,4,6).

Din punct de vedere practic, LUS este o metodă:

- neiradiantă, aspect esențial în supravegherea pediatrică pe termen lung;
- rapidă, examinarea putând fi realizată în câteva minute;
- portabilă, fiind utilizabilă la patul bolnavului, în ambulator sau în serviciile de urgență;
- repetabilă, fără limitări legate de expunere cumulativă;
- ușor de integrat în evaluarea clinică curentă (1-8).

În plus, examinarea poate fi realizată în timpul episoadelor acute fără pregătire specială a pacientului și poate fi repetată frecvent pentru a urmări evoluția leziunilor (13,15,16).

Ecografia pulmonară prezintă însă limitări inerente metodei. Leziunile situate profund sau cele fără contact cu pleura nu pot fi evaluate, iar bronșiectaziile incipiente, impactarea mucoasă centrală sau zonele de air trapping pot scăpa examinării ecografice. Din acest motiv, metoda trebuie privită ca instrument complementar, nu ca substitut pentru CT sau IRM în evaluarea structurală completă a bolii (3,4,6).

În prezent, rolul conceptual al LUS în fibroza chistică poate fi sintetizat în trei direcții principale:

1. instrument de evaluare rapidă în exacerbări pulmonare, pentru identificarea consolidărilor și atelectaziilor; (3,4,6)
2. metodă de monitorizare a răspunsului terapeutic, în special în antibioterapie și fizioterapie respiratorie; (1,17)
3. alternativă neiradiantă pentru evaluări repetate la copil și adolescent (7).

Astfel, LUS tinde să ocupe un loc bine definit în algoritmul imagistic al fibrozei chistice, oferind o metodă sigură și pragmatică pentru monitorizarea evoluției bolii într-o patologie care necesită evaluări imagistice repetate pe tot parcursul vieții (13,15,16).

2.4.1. Principii tehnice ale examinării ecografice pulmonare în fibroza chistică

Examinarea ecografică pulmonară în fibroza chistică urmează principiile generale ale ecografiei toracice, însă necesită o abordare sistematică și reproductibilă pentru a permite comparația longitudinală între examinări. Deoarece metoda evaluează indirect aerarea pulmonară prin artefacte generate la nivel pleural, tehnica de examinare și experiența operatorului influențează semnificativ calitatea rezultatelor (3,4,6).

Pacientul este examinat, de regulă, în poziție șezândă sau în decubit dorsal, iar explorarea trebuie să includă atât regiunile anterioare, cât și cele laterale și posterioare ale toracelui, deoarece afectarea pulmonară în FC este adesea mai pronunțată în regiunile posterioare și bazale (3,4,6).

Se utilizează frecvent:

- sonde liniare de frecvență înaltă (7–12 MHz) pentru analiza pleurei și a leziunilor subpleurale, (1,2)
- sonde convexe sau microconvexe (3–8 MHz) pentru o evaluare mai profundă și pentru identificarea consolidărilor mai extinse (22).

Examinarea presupune evaluarea sistematică a fiecărei regiuni pulmonare prin poziționarea transductorului în spațiile intercostale, urmărindu-se:

- aspectul liniei pleurale, (3,4,6)
- prezența și distribuția artefactelor verticale, (3,4,6)
- existența consolidărilor, (1,2)
- zone de atelectazie, (3,4,6)
- colecții pleurale, (1,2)
- modificări dinamice ale aerării pulmonare (1,2).

Un avantaj important al metodei este posibilitatea examinării dinamice, în timpul respirației, tusei sau după fizioterapia respiratorie, permițând evaluarea modificărilor de aerare în timp real. Astfel, LUS poate deveni un instrument util în monitorizarea eficienței manevrelor de dezobstrucție bronșică (13,15,16).

Pentru utilizarea optimă în fibroza chistică, examinările ar trebui efectuate utilizând o schemă standardizată de evaluare a zonelor pulmonare, astfel încât rezultatele să fie comparabile între examinări succesive (3,4,6).

2.4.2. Tipuri de artefacte și semne ecografice în fibroza chistică

Modificările pulmonare detectate ecografic în fibroza chistică sunt exprimate în principal prin artefacte și imagini subpleurale generate de modificările de aerare și inflamație pulmonară (3,4,6).

2.4.2.1. Profilul pulmonar normal

În plămânul normal, ecografia evidențiază:

- linia pleurală continuă, (1,2)
- mișcarea pleurală sincronă cu respirația, (1,2)

- prezența liniilor A, artefacte orizontale paralele cu pleura, indicând aerare normală (3,4,6).

Absența liniilor A sau întreruperea lor sugerează pierderea aerării locale (1,2).

2.4.2.2. Artefactele B (B-lines)

Artefactele B reprezintă linii verticale hiperecogene care pornesc din pleură și se extind până la marginea imaginii, ștergând liniile A. Ele reflectă creșterea densității pulmonare prin inflamație, edem sau colaps alveolar parțial (3,4,6).

În fibroza chistică, liniile B sunt frecvent întâlnite și pot apărea:

- izolate
- grupate
- sau coalescent, formând aspectul de „plămân alb”

Totuși, ele sunt nespecifice și trebuie interpretate în context clinic, deoarece pot apărea și în alte patologii pulmonare (1,2).

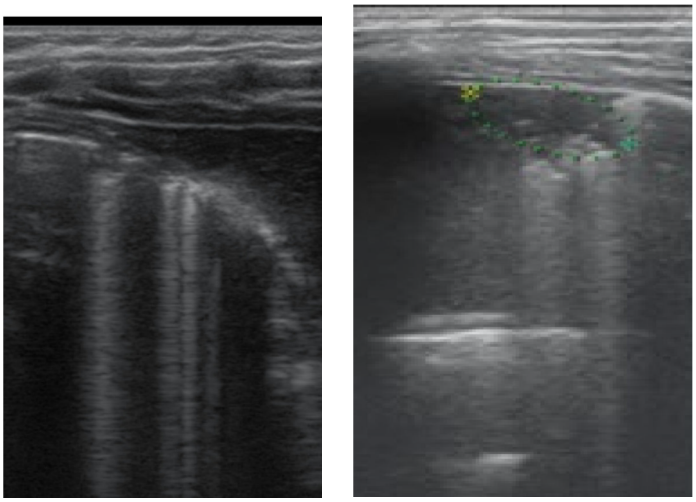


Figura 5. Ecografie pulmonară – linii B izolate și grupate, respectiv proces de condensare

2.4.2.3. Consolidările subpleurale

Consolidările apar ca zone hipoecogene sau cu structură tisulară, corespunzând parenchimului pulmonar ne-aerat. În FC, acestea sunt frecvent localizate subpleural și pot reprezenta:

- mucus plugging;
- atelectazii;
- inflamație parenchimatoasă;
- pneumonie asociată exacerbării (1-4, 6).

Uneori pot fi vizibile bronhograme aerice sau imagini sugestive pentru conținut mucos în căile aeriene periferice (1,2).

2.4.2.4. Atelectaziile

Atelectaziile sunt frecvent observate în FC și apar ecografic ca zone compacte subpleurale, uneori cu imagini liniare interne ce pot mima bronhogramele. Diferențierea dintre atelectazie și consolidare inflamatorie poate necesita corelare clinică și imagistică suplimentară (3,4,6).

LUS este deosebit de utilă pentru monitorizarea rezoluției atelectaziilor în timpul tratamentului (3,4,6).

2.4.2.5. Modificări pleurale

În fibroza chistică pot apărea:

- îngroșări pleurale;
- neregularități ale liniei pleurale;
- fragmentări sau estompări ale conturului pleural (1,2).

Aceste modificări sunt asociate cu procese inflamatorii cronice și remaniere pulmonară (1,2).

2.4.2.6. Efuziunea pleurală

Deși rară în FC comparativ cu alte patologii, efuziunea pleurală poate apărea în exacerbări sau complicații infecțioase și este ușor detectabilă ecografic, chiar și în cantități mici (3,4,6).

În ansamblu, aceste semne și artefacte ecografice permit evaluarea rapidă a modificărilor pulmonare subpleurale, însă interpretarea lor trebuie integrată în context clinic și, atunci când este necesar, completată prin metode imagistice cu acuratețe structurală mai mare (3,4,6).

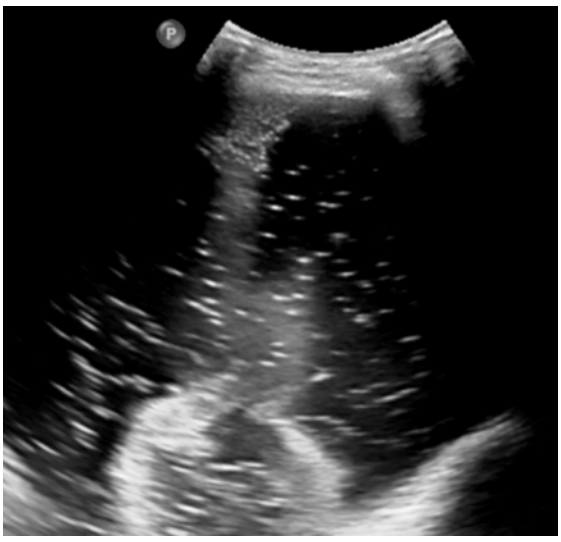


Figura 6. Ecografie pulmonară – colecție pleurală evidentă în cazul unei exacerbări pulmonare – cu aspect de exduat (particule hiperecogene la nivelul fluidului transonic).

2.4.3. Limitările ecografiei pulmonare în fibroza chistică

Deși ecografia pulmonară reprezintă o metodă imagistică atractivă prin caracterul său neiradiant și repetabil, utilizarea sa în fibroza chistică prezintă limitări importante, care trebuie cunoscute pentru o interpretare corectă și pentru integrarea adecvată în algoritmul imagistic al bolii (3,4,6).

Principala limitare a metodei derivă din faptul că ultrasunetele nu pot traversa aerul pulmonar normal, ceea ce face imposibilă evaluarea structurilor situate profund în parenchim, în absența unui contact direct cu pleura. Astfel, leziunile situate central sau cele fără extensie subpleurală nu pot fi detectate prin LUS (3,4,6).

În consecință, metoda prezintă sensibilitate redusă pentru:

- bronșiectaziile incipiente, în special formele cilindrice situate profund; (3,4,6)
- impactarea mucoasă centrală; (3,4,6)
- zonele de air trapping; (22)
- emfizemul pulmonar; (1,2)
- modificările parenchimatoase difuze fără extensie subpleurală (1,2).

O altă limitare este caracterul indirect al imaginilor ecografice. Majoritatea elementelor vizualizate sunt artefacte generate de modificări ale aerării, ceea ce impune experiență în interpretare și corelare clinică. Artefactele B, de exemplu, sunt nespecifice și pot apărea într-o varietate de patologii pulmonare, inclusiv edem pulmonar, pneumonii sau boli interstițiale, limitând specificitatea metodei (3,4,6).

Examinarea este de asemenea dependentă de operator, iar reproductibilitatea poate varia în funcție de experiența examinatorului și de standardizarea tehnicii de examinare (3,4,6).

În plus, evaluarea ecografică poate fi limitată în anumite situații clinice:

- pacienți cu obezitate sau torace rigid;
- pacienți cu pansamente toracice sau drenaje;
- cooperare redusă, în special în exacerbări severe (1,2,13,15,16).

Prin urmare, ecografia pulmonară trebuie considerată o metodă complementară, nu o alternativă la CT sau IRM în evaluarea completă a afectării pulmonare în fibroza chistică (3,4,6).

2.4.4. Rolul ecografiei pulmonare în monitorizarea exacerbărilor pulmonare

Exacerbările pulmonare reprezintă un element central în evoluția fibrozei chistice, fiind asociate cu deteriorarea progresivă a funcției pulmonare și cu accelerarea remanierii structurale. Evaluarea rapidă și monitorizarea eficienței tratamentului sunt esențiale pentru limitarea impactului acestor episoade asupra evoluției bolii (3,4,6).

Ecografia pulmonară s-a dovedit deosebit de utilă în acest context, deoarece permite evaluarea rapidă și repetată a modificărilor pulmonare fără expunere la radiații. În timpul exacerbărilor, LUS poate evidenția: (13,15,16)

- apariția sau extinderea consolidărilor subpleurale; (1,2)
- creșterea numărului de artefacte B; (3,4,6)
- apariția sau extinderea atelectaziilor; (3,4,6)
- rareori, apariția efuziunilor pleurale asociate complicațiilor infecțioase (1,2).

Un avantaj major este posibilitatea urmăririi dinamice a evoluției sub tratament. Reducerea dimensiunii consolidărilor, reapariția aerării în zone anterior atelectatice și scăderea densității artefactelor interstițiale pot fi observate în timpul terapiei antibiotice și al fizioterapiei respiratorii (3,4,6).

Această capacitate de monitorizare repetată permite evaluarea eficienței intervențiilor terapeutice și poate contribui la ajustarea tratamentului fără necesitatea efectuării repetate de CT toracic (3,4,6).

În plus, LUS poate fi utilizată la patul pacientului, inclusiv la pacienți cu stare generală alterată, facilitând evaluarea clinică zilnică și integrarea rapidă a informației imagistice în deciziile terapeutice (13,15,16).

Cu toate acestea, în exacerbările severe sau în situațiile în care evoluția clinică este nefavorabilă, metode imagistice cu evaluare structurală completă, precum CT sau IRM, rămân necesare pentru identificarea complicațiilor profunde sau a progresiei structurale (3,4,6).

2.4.5. Integrarea ecografiei pulmonare în algoritmul imagistic al fibrozei chistice

În prezent, managementul imagistic al fibrozei chistice se bazează pe utilizarea complementară a mai multor metode, fiecare având indicații și limitări specifice. În acest context, ecografia pulmonară începe să ocupe un loc bine definit, fără a înlocui metodele imagistice consacrate, ci completându-le în anumite situații clinice (13,15,16).

Tomografia computerizată rămâne metoda de referință pentru evaluarea structurală completă a plămânului, fiind indispensabilă în detectarea bronșiectaziilor incipiente, a impactării mucoase și a zonelor de air trapping. Imagistica prin rezonanță magnetică oferă o alternativă neiradiantă pentru monitorizarea longitudinală, cu posibilitatea evaluării atât structurale, cât și funcționale (3,4,6).

În acest algoritm, ecografia pulmonară se poziționează ca metodă de evaluare rapidă și repetabilă, utilă mai ales în context clinic acut și în monitorizarea evoluției pe termen scurt. Rolul său este mai ales acela de instrument de triere și monitorizare, reducând necesitatea investigațiilor iradiante repetate (13,15,16).

Astfel, utilizarea LUS este deosebit de utilă în:

- evaluarea exacerbărilor pulmonare; (1,2)
- monitorizarea răspunsului la antibioterapie și fizioterapie respiratorie; (1,17)
- supravegherea pediatrică neiradiantă; (7)
- evaluările clinice repetate în spitalizare sau ambulator; (1,2)
- selecția pacienților care necesită investigații imagistice suplimentare (1,2,13.15.16).

Prin integrarea LUS în practica clinică, investigațiile CT pot fi rezervate momentelor în care este necesară evaluarea structurală completă, reducând expunerea cumulativă la radiații, fără a compromite monitorizarea pacientului (3,4,6).

Prin urmare, algoritmul imagistic modern în fibroza chistică tinde către o abordare complementară: (1,17)

- CT pentru evaluarea structurală detaliată; (3,4,6)
- IRM pentru monitorizarea neiradiantă pe termen lung; (8,10,12)
- LUS pentru evaluări repetate și monitorizarea episoadelor acute; (13,15,16)
- radiografia toracică în contexte clinice specifice sau în centre cu resurse limitate (1,2).

Această abordare integrată permite optimizarea evaluării imagistice în funcție de vârsta pacientului, stadiul bolii și contextul clinic (1,2).

2.4.6. Perspective viitoare ale ecografiei pulmonare în fibroza chistică

Dezvoltarea tehnologică rapidă a ecografiei medicale și experiența clinică acumulată sugerează că rolul ecografiei pulmonare în fibroza chistică este probabil să crească în următorii ani (13,15,16).

Direcțiile actuale de dezvoltare includ standardizarea tehnicii de examinare și elaborarea unor scoruri ecografice reproductibile, care să permită compararea rezultatelor

între centre și monitorizarea obiectivă a evoluției bolii. Integrarea scorurilor ecografice în evaluarea clinică ar putea facilita urmărirea longitudinală fără necesitatea efectuării frecvente de CT (3,4,6).

O altă direcție promițătoare este utilizarea sistemelor portabile și a dispozitivelor de tip handheld, care permit efectuarea examinării în aproape orice context clinic, inclusiv în ambulator sau la domiciliu. Această evoluție ar putea facilita monitorizarea pacienților cu fibroză chistică în afara mediului spitalicesc (3,4,6).

De asemenea, se conturează perspectiva utilizării algoritmilor de inteligență artificială pentru analiza automată a imaginilor ecografice, reducând variabilitatea dependentă de operator și permițând cuantificarea obiectivă a modificărilor pulmonare (3,4,6).

Pe termen lung, integrarea ecografiei pulmonare în programele de monitorizare pediatrică ar putea contribui la reducerea expunerii cumulative la radiații, fără a compromite detectarea exacerbărilor și evaluarea evoluției clinice (3,4,6).

În concluzie, deși ecografia pulmonară nu poate substitui metodele imagistice structurale în evaluarea completă a fibrozei chistice, dezvoltarea tehnologică și experiența clinică acumulată sugerează că metoda va deveni tot mai importantă în monitorizarea non-invazivă și repetabilă a pacienților cu această afecțiune (3,4,6).

2.5. Alte tehnici imagistice utilizate în fibroza chistică

Pe lângă metodele imagistice consacrate — radiografia toracică, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică și ecografia pulmonară — în evaluarea fibrozei chistice au fost explorate și alte tehnici imagistice, utilizate în principal în contexte speciale sau în cercetare. Aceste metode nu fac parte din evaluarea imagistică de rutină, însă pot furniza informații suplimentare în situații particulare sau în studiile clinice (3,4,6).

2.5.1. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT)

Tomografia cu emisie de pozitroni combinată cu CT (PET/CT), utilizând cel mai frecvent 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG), permite evaluarea activității metabolice tisulare și po ate evidenția zonele cu activitate inflamatorie crescută (3,4,6).

În fibroza chistică, PET/CT a fost utilizată experimental pentru:

- identificarea zonelor de inflamație pulmonară activă; (3,4,6)
- diferențierea între leziuni inflamatorii active și modificări fibroase reziduale; (3,4,6)
- evaluarea răspunsului la tratamente antiinflamatoare sau antibiotice în studii clinice (1,2).

Totuși, utilizarea PET/CT este limitată de:

- expunerea importantă la radiații; (7)
- costurile ridicate; (1,2)
- disponibilitatea redusă; (1,2)
- lipsa indicațiilor standardizate în monitorizarea de rutină (1,17).

Prin urmare, PET/CT rămâne în prezent rezervată cercetării sau unor situații clinice particulare (3,4,6).

2.5.2. Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie

Scintigrafia pulmonară permite evaluarea distribuției ventilației și perfuziei pulmonare și a fost utilizată anterior pentru aprecierea afectării regionale pulmonare în FC (3,4,6).

Metoda poate evidenția:

- defecte regionale de perfuzie; (3,4,6)
- zone cu ventilație deficitară; (11,12)
- discrepanțe ventilație–perfuzie (11,12).

În prezent, rolul scintigrafiei a scăzut semnificativ, deoarece IRM și CT oferă informații structurale și funcționale superioare, cu rezoluție mai bună și, în cazul IRM, fără expunere la radiații (3,4,6).

2.5.3. Imagistica funcțională avansată prin rezonanță magnetică

Tehnicile moderne de IRM funcțională permit evaluarea ventilației și perfuziei pulmonare fără utilizarea radiațiilor ionizante. Printre aceste tehnici se numără:

- IRM cu gaze hiperpolarizate (heliu-3 sau xenon-129); (8,10,12)
- tehnici de evaluare a ventilației bazate pe oxigen; (11,12)
- secvențe dinamice de perfuzie pulmonară (11,12).

Aceste metode pot detecta neomogenități regionale de ventilație înaintea apariției modificărilor structurale evidente și sunt utilizate în principal în studii clinice și centre de cercetare (3,4,6).

Limitările actuale includ costurile ridicate, disponibilitatea limitată și necesitatea unor echipamente specializate (3,4,6).

2.5.4. Analiza imagistică avansată și radiomica

O direcție emergentă în imagistica pulmonară este utilizarea tehnicilor de analiză computațională a imaginilor, cunoscută sub denumirea de radiomică. Aceasta presupune extragerea automată a unui număr mare de parametri cantitativi din imaginile CT sau IRM, care pot descrie textura, heterogenitatea și distribuția modificărilor pulmonare (3,4,6).

În fibroza chistică, aceste tehnici pot permite:

- cuantificarea progresiei structurale; (3,4,6)
- identificarea tiparelor de evoluție a bolii; (1,2)
- evaluarea răspunsului la terapii moderne; (1,2)
- dezvoltarea unor modele predictive de evoluție clinică (3,4,6).

Integrarea inteligenței artificiale în analiza imaginilor poate permite, în viitor, evaluarea automată a severității bolii și monitorizarea obiectivă a progresiei (3,4,6).

2.5.5. SPECT-CT în evaluarea fibrozei chistice

Tomografia computerizată cu emisie de fotoni singulari combinată cu CT (SPECT-CT) reprezintă o tehnică imagistică hibridă care permite evaluarea simultană a morfologiei pulmonare și a distribuției regionale a ventilației și perfuziei. Prin asocierea imagisticii funcționale nucleare cu componenta anatomică CT, metoda oferă informații suplimentare față de evaluarea structurală izolată.

În fibroza chistică, SPECT-CT poate evidenția heterogenitatea regională a ventilației și perfuziei pulmonare, modificări frecvent întâlnite ca urmare a impactării mucoase, inflamației cronice și remodelării bronșice. Defectele de ventilație și perfuzie pot precede uneori modificările structurale evidente imagistic, ceea ce sugerează un potențial rol al metodei în detectarea precoce a afectării pulmonare.

De asemenea, SPECT-CT poate contribui la evaluarea răspunsului la tratament, inclusiv după instituirea terapiilor modulatoare CFTR, prin monitorizarea modificărilor funcționale regionale. În unele studii, tehnica a demonstrat capacitatea de a identifica discrepanțe ventilație–perfuzie care nu sunt întotdeauna evidente prin metode imagistice convenționale.

Totuși, utilizarea clinică de rutină a SPECT-CT în fibroza chistică este limitată de expunerea la radiații ionizante, disponibilitatea redusă și costurile mai ridicate comparativ cu alte metode imagistice. În prezent, tehnica este utilizată mai ales în studii clinice, în evaluări funcționale complexe sau în situații selecționate, unde informația funcțională suplimentară poate influența managementul pacientului.

Prin urmare, SPECT-CT reprezintă o metodă imagistică complementară, cu potențial util în caracterizarea funcțională a afectării pulmonare în fibroza chistică, însă nu substituie metodele imagistice standard utilizate în monitorizarea curentă (23).

2.5.6. Perspective privind utilizarea tehnicilor imagistice emergente

Deși majoritatea tehnicilor descrise sunt utilizate în prezent în principal în cercetare, ele conturează direcțiile viitoare ale imagisticii pulmonare în fibroza chistică. Tendința actuală este orientată către metode neiradiante, capabile să ofere informații atât structurale, cât și funcționale, și către utilizarea analizelor automate pentru reducerea variabilității interpretative (3,4,6).

În concluzie, aceste tehnici imagistice emergente completează în prezent evaluarea convențională și pot deveni, în viitor, componente importante ale monitorizării personalizate a pacienților cu fibroză chistică (1,2).

3. Algoritmul imagistic în fibroza chistică

Managementul imagistic al fibrozei chistice necesită o abordare adaptată fiecărui pacient, în funcție de vârstă, stadiul bolii și contextul clinic. Deoarece afectarea pulmonară evoluează progresiv și necesită monitorizare pe termen lung, alegerea metodei imagistice trebuie să echilibreze acuratețea diagnostică și reducerea expunerii cumulative la radiații (3,4,6).

Algoritmul imagistic actual nu se bazează pe o metodă unică, ci pe utilizarea complementară a mai multor tehnici, fiecare având un rol bine definit în diferite momente ale evoluției bolii (3,4,6).

3.1. Evaluarea inițială a pacientului cu fibroză chistică

La momentul diagnosticului sau în primele etape ale monitorizării, obiectivul principal este evaluarea gradului de afectare pulmonară structurală. În acest context: (3,4,6)

- CT toracic de înaltă rezoluție este metoda preferată pentru evaluarea inițială a severității structurale, deoarece permite identificarea bronșiectaziilor incipiente, a impactării mucoase și a zonelor de air trapping (3,4,6).
- IRM pulmonară poate reprezenta o alternativă neiradiantă în centrele cu experiență, în special la copil, atunci când se urmărește limitarea expunerii la radiații (8,10,12). Această etapă oferă un punct de referință pentru evaluările ulterioare (3,4,6).

3.2. Monitorizarea de rutină pe termen lung

În supravegherea longitudinală, obiectivul este detectarea progresiei structurale și evaluarea răspunsului la tratament, reducând totodată expunerea la radiații (3,4,6).

În acest context:

- IRM pulmonară este preferată pentru monitorizarea periodică, în special la pacienții pediatrici și adolescenți (8,10,12).
- CT toracic este utilizat la intervale mai mari sau atunci când se suspectează progresia bolii (3,4,6).
- Ecografia pulmonară poate fi utilizată pentru evaluări repetate între examinările majore, în special la pacienții pediatrici (13,15,16).

Frecvența investigațiilor imagistice trebuie adaptată evoluției clinice individuale (1,2).

3.3. Evaluarea exacerbărilor pulmonare

În timpul exacerbărilor, este necesară evaluarea rapidă a modificărilor pulmonare. În acest context:

- Ecografia pulmonară este adesea prima metodă utilizată, deoarece permite evaluare rapidă la patul pacientului și poate evidenția consolidări și atelectazii (3,4,6).
- Radiografia toracică poate fi utilizată în serviciile de urgență sau în centrele fără acces imediat la LUS (13,15,16).
- CT toracic este rezervat situațiilor severe sau evoluției nefavorabile (3,4,6).

3.4. Evaluarea complicațiilor și a progresiei accelerate

În cazul deteriorării rapide a funcției pulmonare sau suspiciunii de complicații, este necesară evaluarea structurală completă (3,4,6).

În aceste situații: (1,2)

- CT toracic rămâne metoda imagistică principală (3,4,6).
- IRM pulmonară poate fi utilizată pentru monitorizare ulterioară, reducând expunerea la radiații (8,10,12).

3.5. Particularități pediatrice în algoritmul imagistic

La copil, reducerea expunerii la radiații reprezintă un obiectiv major. Din acest motiv: (3,4,6)

- LUS și IRM sunt preferate pentru monitorizarea repetată; (8,10,12)
- CT este rezervată evaluărilor esențiale sau situațiilor clinice complexe (3,4,6).

3.6. Tendințe actuale în algoritmul imagistic

Algoritmul modern tinde să adopte o abordare personalizată, în care frecvența și tipul investigațiilor imagistice sunt adaptate fiecărui pacient. Integrarea tehnicilor neiradiante și dezvoltarea analizelor imagistice automate vor contribui probabil la optimizarea monitorizării pe termen lung (7).

3.7. Sinteza algoritmului imagistic

În practică, algoritmul imagistic în fibroza chistică poate fi rezumat astfel: (3,4,6)

- CT toracic – evaluare structurală completă și complicații; (3,4,6)
- IRM pulmonară – monitorizare longitudinală neiradiantă; (8,10,12)
- Ecografia pulmonară – evaluări repetate și exacerbări; (13,15,16)
- Radiografia toracică – evaluări rapide în contexte clinice specifice (1,2).

Această abordare combinată permite adaptarea investigațiilor imagistice la evoluția bolii și la necesitățile individuale ale pacientului, optimizând raportul între informația obținută și riscurile asociate investigațiilor repetate (1,2).

ABREVIERI

AI – Inteligență artificială
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CT – Tomografie computerizată
FDG – Fluorodeoxiglucoză
FEV1 – Volumul expirator forțat în prima secundă
FC – Fibroză chistică
He-3 – Heliu-3
HRCT – Tomografie computerizată de înaltă rezoluție
IRM – Imagistică prin rezonanță magnetică
LCI – Lung Clearance Index
LUS – Lung ultrasound (ecografie pulmonară)
PET/CT – Tomografie cu emisie de pozitroni combinată cu tomografie computerizată
RX – Radiografie toracică
SPECT-CT – Tomografie computerizată cu emisie de fotoni singulari combinată cu CT
UTE – Ultrashort Echo Time
Xe-129 – Xenon-129

Bibliografie

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388:2519-31. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15010. doi:10.1038/nrdp.2015.10.
3. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991;179:783-8.
4. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. Radiology. 1999;213:537-44.
5. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr. 2004;145(1):32-8. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.038.

6. De Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high-resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2004;23(1):93-7. doi:10.1183/09031936.03.00006603.
7. O'Connell OJ, McWilliams S, McGarrigle A, et al. Radiologic imaging in cystic fibrosis: cumulative effective dose and changing trends over 2 decades. Chest. 2012;141(6):1575-83. doi:10.1378/chest.11-1972.
8. Wielpütz MO, Eichinger M, Biederer J, et al. Imaging of cystic fibrosis lung disease and clinical interpretation. Rofo. 2016;188(9):834-45. doi:10.1055/s-0042-104936.
9. Wielpütz MO, Mall MA. MRI accelerating progress in functional assessment of cystic fibrosis lung disease. J Cyst Fibros. 2017;16(2):165-7.
10. Eichinger M, Optazaite DE, Kopp-Schneider A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. Eur J Radiol. 2012;81(6):1321-9. doi:10.1016/j.ejrad.2011.02.045.
11. Smith LJ, West N, Hughes D, et al. Imaging lung function abnormalities in primary ciliary dyskinesia using hyperpolarized gas ventilation MRI. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(12):1487-90. doi:10.1513/AnnalsATS.201711-890RL.
12. Woods JC, Wild JM, Wielpütz MO, et al. Current state of the art MRI for the longitudinal assessment of cystic fibrosis. J Magn Reson Imaging. 2020;52(5):1306-20. doi:10.1002/jmri.27030.
13. Ciuca IM, Pop LL, Dediu M, Stoicescu ER, Marc MS, Manea AM, et al. Lung ultrasound in children with cystic fibrosis in comparison with chest computed tomography: a feasibility study. Diagnostics (Basel). 2022;12(2):376. doi:10.3390/diagnostics12020376.
14. Boni A, Cristiani L, Majo F, et al. Use of lung ultrasound in cystic fibrosis: is it a valuable tool? Children (Basel). 2024;11(8):917. doi:10.3390/children11080917.
15. Gräger S, Puschmann M, Lorenz M, Krämer M, Mentzel HJ, Glutig K. Lung ultrasound in children with cystic fibrosis – a new promising approach. Respir Med. 2025;240:108036. doi:10.1016/j.rmed.2025.108036.
16. Hassanzad M, Kiani A, Abedini A, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. BMC Pulm Med. 2021;21(1):353. doi:10.1186/s12890-021-01728-8.
17. Ciet P, Bertolo S, Ros M, et al. State-of-the-art review of lung imaging in cystic fibrosis with recommendations from the MAESTRO consortium. Eur Respir Rev. 2022;31(163):210173. doi:10.1183/16000617.0173-2021.
18. Curatola A, Corona F, Squillaci D, et al. Lung ultrasound evaluation in people with cystic fibrosis: a new approach in the pulmonology outpatient clinic. Pediatr Pulmonol. 2024;59(3):592-9. doi:10.1002/ppul.26787.
19. Gräger S, Puschmann M, Lorenz M, et al. Lung ultrasound in cystic fibrosis children. Respir Med. 2025.
20. Hernández-Muñiz S, Caballero P, Peláez A, et al. CT evolution after CFTR modulators. J Imaging. 2025;11:124.
21. Ringwald FG, Wucherpfennig L, et al. Automated lung MRI segmentation in cystic fibrosis. Front Med. 2024.
22. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Paragios N, Revel MP. Artificial intelligence applications for thoracic imaging. Eur J Radiol. 2020;123:108774.
23. Dambrain A, Le Bihan J, Lissillour PL, Buyse M, Le Roux PY. Lung function assessment of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis patients with ventilation/perfusion SPECT/CT. Clin Nucl Med. 2025. doi:10.1097/RLU.0000000000006211.

24. ECHIPA MULTIDISCIPLINARĂ

Camelia Corina Pescaru, Adelina Mariţescu

Introducere

Fibroza chistică (FC) fiind o boală complexă necesită o abordare medicală multidisciplinară, integrată şi personalizată, care să vizeze nu doar tratamentul manifestărilor pulmonare, ci şi managementul pe termen lung al complicaţiilor şi suportul psiho-social al pacientului. Evoluţia bolii implică numeroase specialităţi medicale, de la pneumologie, gastroenterologie, nutriţie şi fizioterapie respiratorie, până la psihologie, genetică şi asistenţă socială. Astfel, echipa multidisciplinară devine elementul central al îngrijirii pacienţilor cu FC .

Datele din literatura de specialitate demonstrează că îngrijirea multidisciplinară într-un centru specializat are un impact major asupra prognosticului pacienţilor, contribuind la creşterea speranţei de viaţă, reducerea numărului de exacerbări respiratorii, îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi optimizarea calităţii vieţii (1,2).

În acest context, obiectivul prezentului capitol este de a analiza structura, rolurile şi funcţiile echipei multidisciplinare implicate în managementul FC, precum şi modalităţile de organizare şi coordonare a acesteia în cadrul centrelor de specialitate. Prin această perspectivă se evidenţiază importanţa colaborării interdisciplinare ca element esenţial al îngrijirii moderne, continue şi personalizate a pacienţilor cu FC.

Rolul echipei multidisciplinare

Principii generale

1. Managementul FC trebuie realizat în centre specializate de excelenţă care funcţionează în cadrul spitalelor universitare sau centrelor regionale desemnate prin Programul Naţional de Boli Rare.
2. Îngrijirea pacienţilor trebuie să se bazeze pe abordarea multidisciplinară integrată, coordonată de un medic cu experienţă în managementul pacineţilor cu FC.
3. Întregul proces de îngrijire trebuie să fie centrat pe pacient, respectând principiile personalizării, continuităţii şi participării active a acestuia şi a familiei în luarea deciziilor terapeutice.
4. Deciziile clinice se iau prin consens multidisciplinar, bazat pe dovezi ştiinţifice şi pe protocoalele naţionale şi europene în vigoare (2).

Organizarea centrelor de excelenţă în fibroză chistică

Fiecare centru de excelenţă trebuie să asigure:

- echipă multidisciplinară completă şi stabilă,
- un sistem coordonat de monitorizare a pacienţilor,
- colaborare inter-centre şi participarea la registrul naţional şi european de fibroză chistică.

Centrele regionale existente în România sunt afiliate spitalelor universitare din Timişoara, Bucureşti, Cluj-Napoca şi Iaşi. Coordonarea centrelor se realizează în parteneriat

cu Ministerul Sănătății, Societatea Română de Pneumologie și Asociația de Fibroză Chistică din România, care susțin implementarea de ghiduri, formarea profesională și accesul la tratamente inovatoare (3).

Coordonarea și luarea deciziilor multidisciplinare

Echipa multidisciplinară trebuie să organizeze întâlniri periodice de analiză a cazurilor, cel puțin o dată pe lună, în vederea actualizării planului terapeutic. Deciziile se adoptă prin consens clinic, consemnate în fișa pacientului și comunicate întregii echipe. Se recomandă utilizarea unui dosar medical integrat (electronic sau pe suport fizic), care să includă evaluările din toate specialitățile și planul individual de tratament. În cazurile complexe, se poate solicita consult interdisciplinar inter-centre (online sau fizic), în coordonare cu Centrul Național de Referință pentru Boli Rare.

Fiecare centru trebuie să dispună de mecanisme clare de comunicare internă, pentru asigurarea continuității îngrijirii între vizite. Feedbackul privind evoluția pacientului trebuie documentat în registrul intern și raportat semestrial în cadrul programului național. Se recomandă folosirea platformelor digitale de comunicare securizată pentru schimbul de informații între membri.

Componența echipei multidisciplinare

Se recomandă ca echipa multidisciplinară să includă cel puțin următoarele specialități:

Domeniu	Responsabilități principale
Medic pediatru / pneumolog pediatru (coordonator în etapa pediatrică)	Diagnosticarea precoce a FC, monitorizarea evoluției respiratorii și digestive la copil, inițierea tratamentului specific, coordonarea echipei pediatrice și pregătirea tranziției către îngrijirea de adult.
Pneumolog (coordonator în etapa adultului)	Continuarea managementului bolii după tranziția pacientului, monitorizarea funcției respiratorii, ajustarea tratamentului de fond, coordonarea generală a echipei multidisciplinare de adulți.
Gastroenterolog / Hepatolog	Evaluarea și monitorizarea insuficienței pancreatice exocrine, a afectării hepatice și a complicațiilor digestive; colaborare cu nutriționistul pentru optimizarea absorbției și digestiei.
Nutriționist / Dietetician	Evaluarea statusului nutrițional, elaborarea planului alimentar personalizat, recomandări privind suplimentele enzimatice și aportul caloric adecvat, educație nutrițională pentru pacient și familie.
Fizioterapeut respirator	Elaborarea și adaptarea programelor de kinetoterapie respiratorie, instruirea pacientului și familiei privind tehnicile corecte de drenaj bronșic și exercițiile de respirație.
Psiholog	Evaluarea stării emoționale, oferirea de suport psihologic pacientului și familiei, consilierea privind aderența la tratament, gestionarea stresului și tranziția spre viața adultă.
Asistent social	Facilitarea accesului pacientului la servicii medicale și sociale, consilierea familiei, sprijin în obținerea beneficiilor legale și a suportului comunitar.

Farmacist clinician	Monitorizarea utilizării terapiei modulatoare CFTR și a tratamentelor asociate, consilierea pacientului privind administrarea corectă și siguranța medicamentelor.
Medic genetician	Confirmarea diagnosticului prin testare genetică și consilierea familială privind riscul de transmitere a bolii.
Medic de familie (colaborator comunitar)	Monitorizarea clinică de rutină, administrarea tratamentelor de susținere și menținerea legăturii cu centrul specializat.
Administrator centru FC	Gestionarea datelor pacientului și raportarea acestora către registrele naționale și europene de fibroză chistică.

În practica națională, pacientul diagnosticat cu FC este inițial preluat de către medicul pediatru sau pneumologul pediatru dintr-un centru de referință regional. După vârsta de 18 ani sau după terminarea studiilor superioare, îngrijirea este transferată coordonat către echipa de adulți, sub supravegherea medicului pneumolog de adulți, cu implicarea continuă a celorlalți specialiști.

Managementul FC necesită o abordare integrată, colaborativă și continuă, realizată printr-o echipă multidisciplinară coordonată de medicul pneumolog, dar bazată pe un model ierarhic orizontal. Acest model presupune o coordonare medicală centrală, fără subordonare formală între specialități, în care fiecare membru contribuie în mod egal la luarea deciziilor terapeutice și la elaborarea planului personalizat de îngrijire.

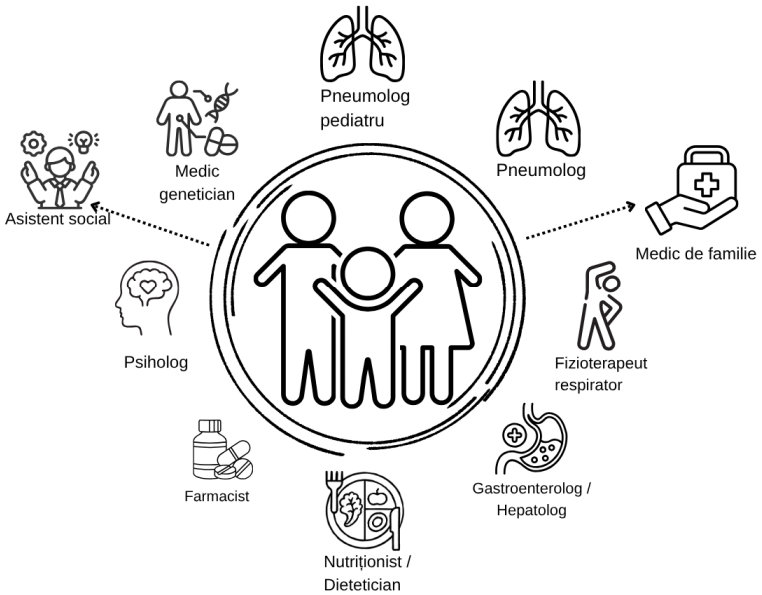


Figura 1. Echipa multidisciplinară

Rolul medicului pneumolog (pediatric sau de adulți) este de a asigura integrarea tuturor intervențiilor clinice, de a menține coerența planului terapeutic și de a facilita comunicarea între specialități (4). Fiecare centru regional trebuie să funcționeze pe baza unui protocol intern de colaborare multidisciplinară, care definește responsabilitățile, modul de comunicare și frecvența întâlnirilor

Concluzie

Modelul de îngrijire multidisciplinară în FC reprezintă o investiție strategică în sustenabilitatea sistemului de sănătate și în calitatea vieții pacienților. Consolidarea centrelor regionale, uniformizarea standardelor de practică și integrarea tehnologiilor moderne de comunicare și monitorizare pot transforma managementul acestei boli rare într-un model de colaborare medicală eficientă și centrată pe pacient.

Pe termen lung, succesul acestor structuri depinde de menținerea unei echipe stabile, formate continuu, de colaborarea strânsă cu rețelele europene și de implicarea activă a pacienților și familiilor în procesul terapeutic. Astfel, echipa multidisciplinară devine nu doar un instrument clinic, ci un model de îngrijire centrată pe persoană, în care competența profesională, empatia și coordonarea instituțională converg către același scop: prelungirea vieții și creșterea calității acesteia pentru fiecare pacient cu FC din România.

.Bibliografie

1. Noordhoek JJ, Jeyaratnam J, Zomer D, Gulmans VAM, van der Ent CK, Heijerman HGM. Development and outcomes of a patient driven cystic fibrosis quality of care improvement project. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];22(1):172–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35842291/
2. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Nov 7];19(3):344–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115388/
3. Programe naționale de sănătate - Ministerul Sănătății [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: https://ms.ro/ro/minister/organizare/programe-na%C8%9Bionale-de-s%C4%83n%C4%83tate/
4. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Nov 7];17(2):153–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506920/

25. IMPACTUL SOCIAL AL FIBROZEI CHISTICE

Radu Crișan-Dabija

1. Introducere

Comisia internațională publicată în The Lancet Respiratory Medicine descrie tranziția FC către un model de afecțiune cronică a adultului, pe fondul îmbunătățirii îngrijirii și al introducerii modulatorilor CFTR[1]. În raportul Registrului Italian (2021–2022), majoritatea persoanelor înregistrate sunt adulți, ceea ce crește ponderea problemelor de educație, muncă, relații și autonomie în practica curentă[2].

Analizele pe registru din Regatul Unit au proiectat o speranță de viață mediană în creștere pentru persoanele cu FC, oferind un cadru pentru planificarea pe termen lung atât la nivel individual, cât și la nivel de sistem[3]. Modelele recente care includ ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) proiectează câștiguri suplimentare semnificative de supraviețuire și ani de viață ajustați la calitate, ceea ce schimbă implicit orizontul de viață „așteptat" al pacientului cu FC[4]. În acest context, „impactul social" al FC devine un rezultat în sine și include povara tratamentului, calitatea vieții legată de sănătate (health-related quality of life – HRQoL), sănătatea mintală, participarea socială și profesională, costurile societale și tranziția către îngrijirea adultului[1,19,21,25,26,27].

Impactul social este evaluat frecvent prin instrumente raportate de pacient, iar revizuirea sistematică a lui Ratnayake și colaboratorii a inventariat măsurile raportate de pacient (patient-reported outcome measures – PROMs) utilizate în FC[20]. În aceeași revizuire sunt discutate domenii precum funcționarea fizică, emoțională și socială, inclusiv „treatment burden", ceea ce justifică abordarea integrată a dimensiunii sociale în capitolele de patologie cronică[20].

2. „Living with cystic fibrosis": povara zilnică a îngrijirii

Comisia Lancet descrie FC ca afecțiune care necesită îngrijire multidisciplinară pe termen lung și regimuri terapeutice complexe, cu interacțiuni repetate cu serviciile medicale și cu un volum mare de autoîngrijire[1]. Într-un studiu la adulți cu FC, Sawicki și colaboratorii au raportat o povară terapeutică ridicată și au asociat această povară cu dificultăți de aderență și cu un consum substanțial de timp și energie[8]. Davies și colaboratorii au raportat o mediană de 10 tratamente curente (interval intercuartil (IQR) 6–15) și au descris teme legate de complexitate, organizare și impact asupra vieții cotidiene[9].

Această povară nu este doar „cantitativă", deoarece include planificare zilnică, logistică (echipamente, rețete, programări), precum și compromisuri între tratamente și activități sociale sau profesionale, elemente tematizate în studiile despre burden of treatment[8,9]. În cohorta de adulți analizată de Ancel și colaboratorii, variabilele sociale și ocupaționale au fost asociate cu domenii ale CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised), sugerând că funcționarea socială și profesională se reflectă în HRQoL la pacienții adulți[19].

Într-un studiu observațional pe un an, Blardone și colaboratorii au evaluat povara percepută a fizioterapiei respiratorii la persoane cu FC tratate cu ETI, abordând un segment

specific al tratamentului cu impact direct asupra timpului disponibil pentru viața de zi cu zi[11]. Studii calitative despre modulatori au descris schimbări percepute în activități cotidiene și în modul în care pacienții își proiectează viața, într-un cadru în care „a trăi cu FC" devine mai apropiat de gestionarea unei boli cronice decât de anticiparea unui prognostic limitat[12].

3. Medicația modernă, supraviețuirea și schimbarea traiectoriei sociale

Eficacitatea clinică a ETI a fost demonstrată în studii pivotale, inclusiv în New England Journal of Medicine la pacienți cu F508del și o alelă cu funcție minimă, fiind raportate îmbunătățiri ale funcției pulmonare și ale altor rezultate clinice[5]. În The Lancet, ETI a fost evaluat și la pacienți homozigoți pentru F508del, cu îmbunătățiri ale funcției pulmonare și ale altor indicatori clinici[6]. Un studiu open-label din American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine a completat aceste date în condiții de utilizare extinsă[7].

În paralel cu dovezile de eficacitate, literatura a actualizat estimările de supraviețuire prin analize pe registru și modelare, documentând atât tendințele pre-modulatori, cât și proiecții care includ ETI[3,4]. Prin modelare, Lopez și colaboratorii au proiectat câștiguri importante de supraviețuire și rezultate pe termen lung pentru pacienții eligibili pentru ETI, ceea ce are implicații pentru planificarea educației, carierei și vieții de familie[4]. Au fost raportate evenimente cu relevanță socială în zona sănătății reproductive, inclusiv sarcini neplanificate la femei cu FC după inițierea ETI[23].

Comisia Lancet subliniază că beneficiile clinice ale modulatorilor CFTR coexistă cu provocări de acces, costuri și organizare a îngrijirii, iar echitatea de acces devine un determinant al beneficiului social obținut la nivel populațional[1]. În studiile calitative despre experiența cu modulatorii, pacienții descriu o reconfigurare a planurilor de viață în contextul unei speranțe de viață în creștere, dar și persistența unor constrângeri legate de tratamente și de sistemul de îngrijire[12,1].

4. Limitări ale activităților, prevenția infecțiilor, izolare și stigmat

Controlul infecțiilor și prevenirea transmiterii între pacienți au consecințe directe asupra vieții sociale, iar Comisia Lancet discută explicit rolul măsurilor de prevenție în organizarea serviciilor și în comportamentele individuale ale pacienților[1]. Într-un studiu calitativ, Moola a analizat experiența izolării sociale la copii și tineri cu FC, descriind modul în care recomandările de prevenție a infecțiilor se traduc în limitări ale interacțiunilor față în față[13]. Participanții au raportat tensiuni între nevoia de protecție și nevoia de apartenență socială, cu impact asupra prieteniilor și participării la activități de grup[13].

Stigmatizarea poate amplifica izolarea, iar Pakhale și colaboratorii au dezvoltat și evaluat o scală specifică de stigmat în FC, raportând domenii legate de divulgarea diagnosticului, atitudini publice și autoimagine[14]. În analiza lui Ancel și colaboratorii, dimensiuni sociale și ocupaționale au fost asociate cu domenii ale CFQ-R, ceea ce susține includerea stigmatului și integrării sociale ca factori relevanți pentru HRQoL la adult[19,14]. Aceste dimensiuni sunt congruente cu rezultatele raportate în studii despre muncă și dizabilitate, în care pacienții descriu constrângeri și adaptări necesare pentru a susține participarea profesională[15,16].

5. Calitatea vieții și sănătatea mintală

TIDES (International Depression Epidemiological Study) a raportat prevalențe relevante de depresie și anxietate atât la pacienți cu FC, cât și la îngrijitori, în nouă țări, subliniind că dimensiunea psihologică este parte integrantă a poverii bolii[17]. Metaanaliza publicată în Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology a sintetizat prevalențele de anxietate și depresie în FC, confirmând frecvența acestor comorbidități în populația studiată[18]. În analiza lui Ancel și colaboratorii, scorurile de anxietate și depresie au fost asociate negativ cu multiple domenii ale CFQ-R, conectând sănătatea mintală la HRQoL și, implicit, la funcționarea socială[19].

Dimensiunea familială a impactului este vizibilă atât prin TIDES, care a inclus îngrijitori, cât și prin studiile economice care cuantifică îngrijirea informală ca resursă majoră consumată de boală[17,21]. În studiul britanic de tip cost-of-illness, HRQoL a fost măsurată prin EQ-5D și a fost raportată ca substanțial redusă la adulții cu FC comparativ cu populația generală, ceea ce oferă o măsură standardizată a pierderii de utilitate asociate bolii[21]. În aceeași analiză, îngrijirea informală a constituit cea mai mare componentă a costurilor totale, ceea ce sugerează că impactul psihosocial și economic al FC se distribuie pe întregul sistem familial[21].

6. Diagnosticul ca „sentință” și schimbarea reprezentărilor în era terapiilor

Studiile calitative despre screeningul neonatal pentru FC arată că, în unele contexte, diagnosticul poate fi prezentat de clinicieni într-un limbaj care sugerează un prognostic „fatal”, cu consecințe emoționale și sociale imediate pentru familie[24]. În studiul lui Sontag și colaboratorii, participanții au menționat explicit utilizarea expresiei „death sentence” în comunicarea diagnosticului, ceea ce indică persistența unor reprezentări istorice ale bolii[24]. Datele de registru și proiecțiile de supraviețuire arată însă o realitate demografică în schimbare, cu creșterea proporției adulților și cu orizont de viață prelungit în modele care includ ETI[2,3,4].

În studiile calitative despre experiența cu modulatorii CFTR, pacienții descriu o recalibrare a identității și a planurilor, în condițiile unei speranțe de viață în creștere și ale unei simptomatologii ameliorate[12]. Comisia Lancet discută importanța suportului psihosocial și a echității de acces în contextul schimbării rapide a opțiunilor terapeutice, ceea ce introduce un strat social suplimentar: diferențe de traiectorie între pacienți în funcție de eligibilitate și disponibilitate[1].

7. Educație, muncă și participare economică

Într-un studiu din Occupational Medicine, Targett și colaboratorii au raportat că 65% dintre respondenți erau în muncă sau educație, dar 40% declaraseră că au fost nevoiți să se oprească dintr-un loc de muncă din cauza FC[15]. În același studiu, 23% au raportat discriminare la locul de muncă, iar 48% au descris experiențe negative la muncă atribuite FC, evidențiind dimensiunea socială a participării profesionale[15]. Într-un studiu din J Cyst Fibros, Laborde□Castérot și colaboratorii au raportat că 57% dintre pacienți erau în câmpul muncii, 19% erau studenți și 18% erau inactivi, iar volumul expirator forțat în prima secundă (forced expiratory volume in 1 second – FEV1) și nivelul educațional au fost predictori majori ai dizabilității în muncă[16].

În analiza lui Ancel și colaboratorii, variabilele ocupaționale s-au asociat cu domenii ale CFQ-R, susținând că participarea profesională este strâns legată de HRQoL în FC[19]. În studiul britanic de costuri, pierderile de productivitate au fost cuantificate ca parte a costurilor indirecte, conectând dificultățile de muncă la povara societală[21]. În acest cadru, „a rămâne angajat" devine un rezultat social care depinde simultan de severitatea bolii, de povara tratamentului și de barierele sociale, inclusiv stigmat și discriminare[8,14,15,16].

8. Impactul asupra sistemului sanitar și povara socială

Angelis și colaboratorii au estimat costurile societale ale FC în Regatul Unit, raportând un cost anual mediu de €48.603 per pacient, cu costuri medicale directe de €20.854, costuri directe non-medicale de €21.528 și costuri indirecte de €6.222 (unități de cost 2012)[21]. În aceeași analiză, îngrijirea informală a reprezentat 44,1% din totalul costurilor, iar costurile totale au fost semnificativ mai mari la pacienții care aveau îngrijitor[21]. Aceste rezultate susțin faptul că povara economică a FC este distribuită între sistemul sanitar, sistemele de protecție socială și gospodăria pacientului[21].

În Suedia, Lindblad și colaboratorii au evaluat povara clinică, economică și societală a FC prin date de registru legate și au raportat utilizarea sistemelor de protecție socială (de exemplu, zile cu beneficii de boală și dizabilitate)[22]. În aceeași analiză, numărul mediu de zile cu beneficii de boală a fost 77,7 pe an, iar zilele cu beneficii de dizabilitate au avut o medie anuală de 41,9, ceea ce oferă o cuantificare directă a impactului asupra participării economice[22]. Studiul a raportat și că pacienții aveau în medie 36,5 zile pe an de absență școlară, indicând consecințe sociale încă din vârste tinere[22].

Analiza suedeză a inclus și evaluarea impactului lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) în condiții reale, abordând legătura dintre terapiile de boală și utilizarea resurselor[22]. Comisia Lancet accentuează că, pe lângă costuri, organizarea îngrijirii pentru FC implică infrastructură de prevenție a infecțiilor, echipe multidisciplinare și acces la medicamente inovatoare, fiecare cu implicații sociale și de echitate[1].

9. Tranziția de la pediatrie la adult

Tranziția către îngrijirea adultului este o temă centrală în era supraviețuirii crescute, iar Melton și colaboratorii au analizat rezultate de tranziție utilizând date de registru și programul CF RISE (Responsibility, Independence, Self-care, Education)[25]. În această analiză, reducerea „gap-urilor" de îngrijire și creșterea angajării în program au fost identificate ca ținte promițătoare pentru rezultate mai bune la primul consult în serviciile de adult[25]. Aceste date sunt congruente cu nevoia de dezvoltare a unor trasee de tranziție standardizate, în condițiile în care registrele arată creșterea proporției adulților cu FC[2,25].

Bourke și Houghton au explorat calitativ bariere și facilitatori pentru utilizarea unor scale de „transition readiness" în serviciile de FC, subliniind atât utilitatea instrumentelor, cât și resursele necesare pentru implementare[26]. O revizuire sistematizată calitativă a analizat factorii care facilitează sau împiedică tranziția în FC, consolidând importanța acestei etape din perspectivă clinică și socială[27]. În literatura despre povara tratamentului, complexitatea regimului terapeutic și autogestionarea sunt prezentate ca elemente care pot influența tranziția către responsabilitate individuală[8,9].

Tabelul 1. Indicatori selectați ai impactului social și societal al fibrozei chistice (sinteză din literatura citată)

Domeniu	Indicator/rezultat	Constatare raportată	Referință
Demografie	Proporția adulților în populația cu FC	Raportul Registrului Italian (2021–2022) arată că majoritatea persoanelor cu FC sunt adulți.	2
Povara tratamentului	Număr de tratamente curente	Mediană 10 tratamente curente (interval intercuartil (IQR) 6–15) raportată de persoanele cu FC într-un studiu despre povara tratamentului.	9
Muncă	Afectare a parcursului profesional	40% au raportat că au fost nevoiți să se oprească dintr-un loc de muncă din cauza FC, iar 23% au raportat discriminare la locul de muncă.	15
Muncă	Distribuția statutului ocupațional	57% erau în câmpul muncii, 19% studenți și 18% inactivi într-un studiu transversal la adulți cu FC.	16
Costuri societale	Cost anual mediu per pacient	Cost anual mediu €48.603, cu costuri medicale directe €20.854, costuri directe non-medicale €21.528 și costuri indirecte €6.222 (unități de cost 2012).	21
Îngrijire informală	Ponderea îngrijirii informale în costuri	Îngrijirea informală a reprezentat 44,1% din totalul costurilor în analiza britanică.	21
Protecție socială	Absențe și beneficii de boală	Medie anuală 77,7 zile cu beneficii de boală și 41,9 zile cu beneficii de dizabilitate într-o analiză pe registru în Suedia.	22
Tranziție	Ținte pentru îmbunătățirea tranziției	Reducerea „gap-urilor” de îngrijire și angajarea în CF RISE au fost identificate ca ținte promițătoare pentru rezultate mai bune la primul consult de adult.	25

Sugestii de figură din literatura citată (pentru includere cu permisiunile necesare)

Articolul lui Angelis și colaboratorii include figuri care prezintă grafic distribuția costurilor (de exemplu, descompunerea costurilor după tip și după prezența unui îngrijitor), relevante pentru impactul social și asupra sistemului sanitar[21]. Comisia Lancet prezintă sinteze grafice ale direcțiilor de evoluție în îngrijirea FC și ale implicațiilor la nivel de sistem, utile pentru contextualizarea socială a tranziției către îngrijirea adultului[1].

10. Concluzii

Dovezile indică faptul că FC are impact social multidimensional, cu povară de tratament, izolare și stigmat, comorbidități psihologice, dificultăți ocupaționale și costuri societale substanțiale[8,9,13,14,15,16,17,18,19,21,22]. Creșterea supraviețuirii și disponibilitatea modulatorilor CFTR schimbă traiectoria socială a bolii, dar beneficiul populațional depinde de acces echitabil și de integrarea suportului psihosocial în îngrijirea standard[1,3,4,5,6,12,24]. Tranziția pediatrie–adult rămâne un punct critic evaluat prin date de registru și analize calitative, cu ținte concrete precum reducerea „gap-urilor" de îngrijire și utilizarea instrumentelor de readiness[25,26,27].

Referințe

1. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570318/
2. Campagna G, Furnari M, et al. Italian Cystic Fibrosis Registry Report 2021-2022. Epidemiol Prev. 2024;48(2 Suppl 2):1-41. doi:10.19191/EP24.2.S2.031. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38742380/
3. Keogh RH, Stanojevic S, et al. Projected survival probabilities and life expectancy in cystic fibrosis: a cohort study using UK registry data. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-164. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.002. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311001/
4. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Projecting the survival benefit of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023;22(2):280-290. doi:10.1016/j.jcf.2022.12.005. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849331/
5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/
6. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. Lancet. 2019;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679946/
7. Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks in people with cystic fibrosis and one or two F508del alleles: interim results from a phase 3, open-label clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(3):381-385. doi:10.1164/rccm.202008-3178OC. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969708/
8. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. J Cyst Fibros. 2009;8(2):91-96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952504/
9. Davies G, Rowbotham NJ, Smith S, et al. The burden of treatment in cystic fibrosis: an investigation of treatment complexity and time commitment. J Cyst Fibros. 2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735561/
10. Ziaian T, Sawyer MG, Reynolds KE, et al. Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. J Paediatr Child Health. 2006;42(10):596-600. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16972965/
11. Blardone C, et al. Assessing perceived respiratory physiotherapy burden in cystic fibrosis patients treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a 1-year observational study. Ther Adv Respir Dis. 2024. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38554035/

12. Page A, et al. Lived experiences of people with cystic fibrosis on CFTR-modulator therapy: a qualitative study. Patient Experience Journal. 2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35062937/
13. Moola F. The experience of children and young people living with cystic fibrosis: a qualitative study of social isolation. J Child Health Care. 2018. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614879/
14. Pakhale S, Armstrong M, Holly C, et al. Development and validation of a cystic fibrosis stigma scale. BMC Pulm Med. 2014;14:57. doi:10.1186/1471-2466-14-57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884812/
15. Targett K, Bourke S, Nash EF, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond). 2014;64(2):87-92. doi:10.1093/occmed/kqt173. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368524/
16. Laborde-Castérot H, Donnay C, Chapron J, et al. Work disability in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;11(2):137-143. doi:10.1016/j.jcf.2011.11.001. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104952/
17. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, et al. Prevalence and impact of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of the International Depression Epidemiological Study (TIDES). Thorax. 2014;69(12):1090-1097. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205983. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246663/
18. Lord R, Jones AM, Webb AK, et al. Depression and anxiety in cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661229/
19. Ancel J, et al. Quality of life in adult patients with cystic fibrosis: analysis of predictors using CFQ-R. Healthcare (Basel). 2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885877/
20. Ratnayake I, et al. Patient-reported outcome measures in cystic fibrosis: a systematic review. BMJ Open. 2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004381/
21. Angelis A, Kanavos P, Lopez-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P, et al. The cost of cystic fibrosis in the UK: a cross-sectional study. BMC Health Serv Res. 2015. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416027/
22. Lindblad A, et al. Burden of cystic fibrosis in Sweden: a real-world retrospective cohort study on clinical, economic, and societal outcomes. J Med Econ. 2024;27(1):273-282. doi:10.1080/13696998.2024.2329447. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38939921/
23. Daccò V, Biffi A, Tridello G, et al. Unplanned pregnancies among women with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. J Cyst Fibros. 2023;22(2):e52-e54. doi:10.1016/j.jcf.2022.07.011. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517074/
24. Sontag MK, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: successes and challenges in implementation. Int J Neonatal Screen. 2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35892468/
25. Melton K, et al. Transition outcomes in cystic fibrosis: association of CF RISE engagement and gaps in care with first adult visit outcomes. J Pediatr. 2024;265:113812. doi:10.1016/j.jpeds.2023.09.025. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37918520/
26. Bourke M, Houghton C. Exploring the need for Transition Readiness Scales within cystic fibrosis services: a qualitative descriptive study. J Clin Nurs. 2018. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516552/
27. Steinkamp C, Köhler M, Hrynyschyn R. Barriers and facilitators in the transition from pediatric to adult care in people with cystic fibrosis in Europe - a qualitative systematized review. Int J Adolesc Med Health. 2025;37(3):173-183. doi:10.1515/ijamh-2024-0192. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40300192/

26. TELEMEDICINA ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Norbert Wellmann, Monica Marc

1. Introducere

1.1. Definiția telemedicinei

Telemedicina este definită ca practica medicinei folosind comunicații electronice, tehnologia informației sau alte mijloace între un medic aflat într-o locație și un pacient într-o altă locație, cu sau fără un furnizor de servicii medicale intermediar. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește telehealth ca "furnizarea serviciilor de îngrijire a sănătății, unde distanța este un factor critic, de către toți profesioniștii din domeniul sănătății folosind tehnologii de informare și comunicare pentru schimbul de informații valide pentru diagnostic, tratament și prevenirea bolilor" (1,2).

Telemedicina reprezintă o componentă a conceptului mai larg de telehealth, care include, pe lângă serviciile clinice, și activități de educație medicală, sănătate publică și management al sistemelor de sănătate. Astfel, telemedicina se referă strict la furnizarea serviciilor medicale la distanță, în timp ce telehealth are o sferă mai extinsă. Această integrare a componentelor clinice și digitale este ilustrată schematic în Figura 1. În contextul fibrozei chistice, telemedicina este utilizată în principal pentru monitorizarea continuă și managementul pacienților (1,3).

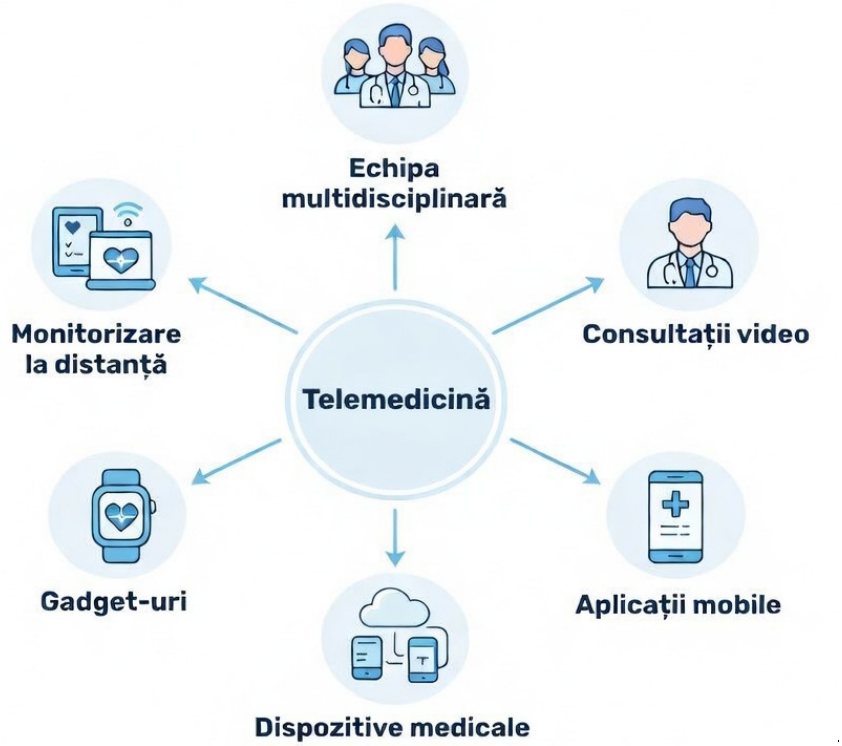


Figura 1. Elemente ale telemedicinei ca sistem integrat. Reprezentare schematică a interacțiunii dintre pacient, echipa multidisciplinară și tehnologiile digitale utilizate pentru monitorizarea și managementul la distanță.

1.2. Contextul actual: digitalizare și impactul pandemiei COVID-19

Pandemia COVID-19 a determinat o accelerare semnificativă a utilizării telemedicinei în îngrijirea pacienților cu fibroză chistică (FC). În acest context, centrele specializate au trecut de la modele tradiționale, bazate exclusiv pe consultații față în față, la abordări hibride care integrează servicii de telemedicină interdisciplinară (4–6).

Datele provenite din Statele Unite arată că, în perioada 2020–2021, aproximativ 97% dintre programele de îngrijire a fibrozei chistice au implementat servicii de telemedicină. În prima parte a pandemiei, aproximativ 36% dintre pacienți au beneficiat de consultații prin video, iar 8% au primit îngrijire exclusiv telefonică, în timp ce 57% au continuat să fie evaluați în mod tradițional, prin consultații în persoană (4–6).

2. Rolul și justificarea telemedicinei în FC

Telemedicina este deosebit de relevantă în FC din mai multe motive fundamentale:

Necesitatea monitorizării multidisciplinare continue

FC necesită evaluări periodice și management complex, ceea ce poate reprezenta o povară semnificativă pentru pacienți, în special pentru cei aflați la distanță de centre specializate. Telemedicina permite completarea modelului tradițional de îngrijire prin facilitarea monitorizării la distanță și reducerea necesității vizitelor frecvente (4).

Necesitatea identificării precoce a deteriorării clinice

Evoluția bolii este caracterizată de episoade de deteriorare clinică, a căror identificare timpurie este esențială. Telemedicina permite monitorizarea parametrilor funcționali și a simptomelor, susținând identificarea timpurie a modificărilor clinice și inițierea promptă a tratamentului (7).

Limitarea expunerii la riscuri infecțioase

Pacienții prezintă un risc crescut de infecții respiratorii, inclusiv infecții cronice bacteriene, în special cu *Pseudomonas aeruginosa*. Utilizarea telemedicinei reduce necesitatea prezentărilor repetate în mediul spitalicesc și limitează contactul direct între pacienți, contribuind la scăderea riscului de transmitere și la optimizarea măsurilor de control al infecțiilor (8,9).

Optimizarea accesului la servicii medicale

Vizitele frecvente implică costuri, timp și dificultăți logistice pentru pacienți și familii. Telemedicina facilitează accesul la îngrijire la domiciliu și reduce impactul asupra activităților zilnice, fiind asociată cu o creștere a accesibilității serviciilor medicale (10).

3. Modele de furnizare a telemedicinei

Modelele de furnizare a telemedicinei pot fi clasificate în trei categorii principale, în funcție de modul de transmitere a informațiilor și de momentul interacțiunii dintre pacient și furnizorul de servicii medicale (Figura 2):

3.1. Sincronă (în timp real)

Schimb simultan de informații între pacient și furnizorul de servicii medicale, prin consultații video sau apeluri telefonice. Aceasta presupune comunicare bidirecțională audio-

video în timp real și permite evaluarea clinică directă și ajustarea imediată a conduitei terapeutice (2,11).

3.2. Asincronă (store-and-forward)

Transmiterea electronică a datelor medicale (imagini, text, date digitale) către furnizorul de servicii medicale pentru evaluare ulterioară. Comunicarea nu are loc în timp real și poate include utilizarea mesajelor securizate sau a platformelor digitale dedicate (2,11).

3.3. Monitorizarea la distanță a pacientului (Remote Patient Monitoring – RPM)

Colectarea datelor de sănătate direct de la pacient, în mediul său obișnuit, cu transmiterea acestora către echipa medicală pentru analiză și intervenție. Aceasta include monitorizarea parametrilor fiziologici și a simptomelor raportate de pacient, fără interacțiune directă continuă (2,11).

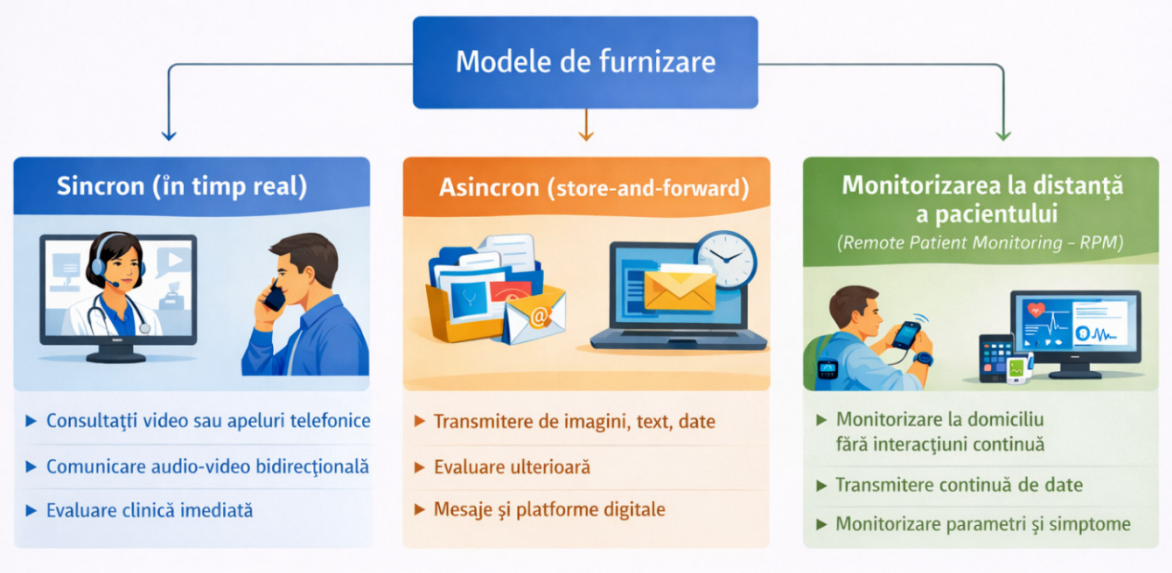


Figura 2. Modele de furnizare a telemedicinei. Reprezentare schematică a principalelor modele de furnizare a telemedicinei: comunicarea sincronă (în timp real), comunicarea asincronă (store-and-forward) și monitorizarea la distanță a pacientului (remote patient monitoring – RPM).

4. Modalități de telemonitorizare

Telemonitorizarea în FC utilizează tehnologii digitale pentru colectarea și transmiterea datelor clinice de la domiciliul pacientului către echipa medicală, facilitând monitorizarea continuă și intervenția precoce.

4.1. Monitorizarea funcției respiratorii

Spirometria la domiciliu reprezintă principalul instrument de telemonitorizare, fiind bine acceptată de pacienți și profesioniști, demonstrând o bună concordanță cu testarea efectuată în clinică. Aceasta permite evaluarea frecventă a funcției pulmonare și identificarea precoce a modificărilor clinice (4,12).

Dispozitivele portabile moderne, precum cele utilizate în studii (de exemplu, NuvoAir Air Next, AioCare sau MIR Spirobank Smart), permit stocarea și transmiterea datelor prin platforme digitale. Cu toate acestea, valorile obținute la domiciliu pot fi ușor inferioare celor din clinică, iar interpretarea trebuie realizată în contextul tendințelor individuale (13–16).

Utilizarea spirometriei la domiciliu este recomandată ca metodă adjuvantă, în special pentru pacienții cu acces limitat la centre specializate sau în situații în care evaluarea în persoană este dificilă (17,18).

4.2. Monitorizarea semnelor vitale și a activității fizice

Monitorizarea parametrilor fiziologici include utilizarea dispozitivelor pentru evaluarea saturației oxigenului, frecvenței cardiace și a activității fizice, permițând colectarea continuă a datelor în mediul de viață al pacientului (18,19).

Alte instrumente utilizate includ cântare pentru monitorizarea greutății și tehnologii emergente, precum stetoscoapele asistate de inteligență artificială pentru detectarea precoce a modificărilor respiratorii (4,18,19).

4.3. Monitorizarea simptomelor și a aderenței la tratament

Chestionarele digitale și jurnalele electronice permit monitorizarea simptomelor între vizite și contribuie la identificarea precoce a modificărilor clinice (13,20).

Monitorizarea aderenței la tratament este realizată prin dispozitive digitale, precum nebulizatoarele electronice și platformele digitale dedicate (de exemplu, CFHealthHub), care oferă feedback în timp real, suport personalizat și acces la datele de utilizare a terapiei. Intervențiile digitale sunt asociate cu îmbunătățirea aderenței și reducerea poverii tratamentului (13,20).

Platformele digitale și aplicațiile mobile integrează funcții de monitorizare, comunicare și educație, susținând auto-managementul pacientului, deși utilizabilitatea și acoperirea funcțională pot varia (13,20).

4.4. Limitări și provocări ale telemonitorizării

Utilizarea pe termen lung a telemonitorizării poate fi limitată de scăderea aderenței în timp și de probleme legate de tehnica de utilizare a dispozitivelor. De asemenea, unele programe pot genera un grad de stres suplimentar pentru pacienți (13,15,21).

Implementarea eficientă necesită integrarea telemonitorizării într-un model de îngrijire hibrid și adaptarea la nevoile individuale ale pacientului (15,21).

5. Intervenții prin telemedicină

5.1. Consultații la distanță și follow-up

Consultațiile la distanță utilizează comunicații video securizate pentru a oferi îngrijire interdisciplinară fără necesitatea deplasării pacientului la centrul specializat. Acestea permit evaluarea periodică, ajustarea tratamentului și monitorizarea evoluției clinice (22).

În practica clinică sunt utilizate mai multe tipuri de consultații: consultații exclusiv prin telemedicină, modele hibride care combină evaluarea în persoană cu participarea

virtuală a echipei multidisciplinare și consultații tradiționale. Datele disponibile arată că integrarea telemedicinei în îngrijirea curentă permite menținerea parametrilor clinici, inclusiv funcția pulmonară și statusul nutrițional, fără compromiterea calității îngrijirii (4,5).

Modelul hibrid de îngrijire, dezvoltat în contextul pandemiei COVID-19, combină consultațiile în persoană cu monitorizarea la distanță și platformele digitale de gestionare a datelor, fiind preferat de majoritatea pacienților și profesioniștilor din sănătate (5,9).

5.2. Intervenții pentru optimizarea tratamentului

Telemedicina permite optimizarea tratamentului prin monitorizare obiectivă, feedback în timp real și intervenții de schimbare a comportamentului. Intervențiile digitale utilizează datele de aderență colectate prin dispozitive și platforme dedicate (de exemplu, CFHealthHub) pentru ajustarea tratamentului și implementarea suportului personalizat. Studiile au demonstrat că astfel de intervenții digitale pot îmbunătăți semnificativ aderența și pot reduce povara tratamentului (20,23).

Intervențiile digitale acționează prin mai multe mecanisme, inclusiv creșterea vizibilității datelor pentru pacient și clinician, personalizarea suportului și consolidarea relației terapeutice. Integrarea telemonitorizării cu intervenții comportamentale (de exemplu, în cadrul studiului conneCT CF) permite o abordare complexă, care include monitorizare continuă, videoconferințe și coaching profesional (24).

Sistemele de monitorizare la distanță permit, de asemenea, ajustarea proactivă a tratamentului pe baza datelor privind funcția pulmonară, activitatea fizică, nutriția și starea generală, susținând luarea deciziilor în comun și îmbunătățirea calității vieții (25).

5.3. Intervenții educaționale și suport multidisciplinar

Tehnologiile digitale oferă oportunități pentru educația pacientului și promovarea auto-managementului prin aplicații mobile, platforme web și materiale educaționale interactive. Platformele digitale (de exemplu, CFHealthHub, NuvoAir Home sau Genia) integrează funcții de monitorizare, educație și comunicare, contribuind la creșterea implicării pacientului și facilitarea luării deciziilor în comun. Aplicațiile mobile permit monitorizarea simptomelor, înregistrarea tratamentului și utilizarea memento-urilor (20,24).

Intervențiile digitale pot include și suport comportamental, precum coaching profesional sau intervenții cognitiv-comportamentale (de exemplu, CF-CBT), adresând aderența și povara tratamentului (26).

Cu toate acestea, utilizabilitatea aplicațiilor și menținerea implicării pe termen lung pot reprezenta provocări, fiind necesară personalizarea intervențiilor și integrarea acestora în practica clinică (19).

6. Avantajele telemedicinei

6.1. Creșterea accesului la îngrijire și continuitatea monitorizării

Telemedicina îmbunătățește accesibilitatea și continuitatea îngrijirii, în special pentru pacienții aflați la distanță de centrele de referință, și permite menținerea monitorizării continue între vizitele tradiționale. Furnizarea îngrijirii în mediul obișnuit al pacientului contribuie la reducerea stresului asociat mediului spitalicesc și facilitează integrarea tratamentului în rutina zilnică, aspecte care pot îmbunătăți aderența și implicarea pacientului

în procesul terapeutic. Integrarea consultațiilor la distanță în modelul de îngrijire multidisciplinară permite menținerea rezultatelor clinice fără compromiterea calității îngrijirii (4,5).

Studiile arată o rată crescută de utilizare și un nivel ridicat de satisfacție a pacienților, majoritatea considerând telemedicina convenabilă și eficientă. Modelul hibrid de îngrijire este preferat de pacienți și profesioniști și reprezintă direcția actuală de dezvoltare a îngrijirii în FC (22).

6.2. Intervenție timpurie

Monitorizarea digitală contribuie la inițierea mai rapidă a intervențiilor terapeutice și la optimizarea managementului clinic. Studiile clinice au demonstrat o reducere a timpului până la detectarea exacerbărilor și o capacitate crescută de predicție atunci când sunt combinate datele funcționale și simptomaticec. Cu toate acestea, impactul asupra evoluției pe termen lung este variabil și depinde de aderența la tehnologiile utilizate (7,27).

6.3. Reducerea expunerii la riscuri și a poverii îngrijirii

Telemedicina reduce expunerea la mediul spitalicesc și riscul de infecții, inclusiv infecții respiratorii cronice, contribuind la îmbunătățirea siguranței pacienților. În același timp, reduce povara asociată îngrijirii prin eliminarea deplasărilor frecvente, scăderea timpului petrecut în unități medicale și creșterea flexibilității programării. Datele disponibile sugerează menținerea calității îngrijirii și, în anumite situații, îmbunătățirea unor parametri clinici, fără creșterea ratei de spitalizare (25,28).

7. Limitările telemedicinei

Telemedicina prezintă limitări importante, în special legate de absența examinării clinice directe și de imposibilitatea efectuării unor investigații paraclinice (spirometrie standardizată, culturi, analize de laborator), ceea ce poate reduce acuratețea evaluării. De asemenea, datele obținute la domiciliu, inclusiv spirometria, pot diferi de cele din clinică și nu sunt întotdeauna interschimbabile (17,29).

Eficiența telemedicinei depinde de accesul la infrastructură digitală și de calitatea datelor transmise, care pot fi afectate de probleme tehnice, lipsa dispozitivelor sau utilizarea incorectă. În plus, există bariere instituționale și de implementare, inclusiv aspecte legate de integrarea în fluxurile clinice și de rambursare (30).

Accesul la telemedicină nu este uniform, fiind influențat de factori socioeconomici și de disponibilitatea tehnologiei. În același timp, complianța la monitorizarea pe termen lung poate scădea, iar unele programe pot genera stres suplimentar pentru pacienți (30).

8. Integrarea telemedicinei în ghidul de îngrijire

Telemedicina trebuie integrată ca element complementar îngrijirii standard în FC, fără a înlocui evaluările clinice față în față. Recomandările recente ale Cystic Fibrosis Foundation subliniază că telemedicina și monitorizarea la distanță pot completa îngrijirea tradițională și ar trebui incluse în practica curentă, cu adaptare la nevoile individuale ale pacientului (17).

Se recomandă integrarea telemedicinei în cadrul îngrijirii standard, în complementaritate cu evaluările clinice față în față și monitorizarea periodică multidisciplinară. Pandemia COVID-19 a demonstrat fezabilitatea și siguranța acestui model, fără compromiterea rezultatelor clinice (4,17).

Datele din programe de implementare, precum CF Learning Network, arată că integrarea telemedicinei crește accesul la îngrijire și permite menținerea parametrilor clinici, inclusiv funcția pulmonară și monitorizarea microbiologică, la niveluri comparabile cu îngrijirea tradițională (5).

Implementarea eficientă necesită dezvoltarea unor protocoale standardizate, care să definească selecția pacienților, frecvența monitorizării, tipurile de date colectate și criteriile de intervenție clinică. Integrarea trebuie realizată în sistemele informatice existente, asigurând interoperabilitatea datelor și protecția informațiilor medicale (9).

Direcțiile actuale de dezvoltare includ utilizarea strategiilor centrate pe pacient, a deciziilor bazate pe date și a instrumentelor predictive, inclusiv inteligența artificială. Co-dezvoltarea soluțiilor digitale împreună cu pacienții și integrarea rezultatelor raportate de aceștia sunt esențiale pentru creșterea acceptabilității și eficienței (25).

Telemedicina trebuie adaptată continuu în funcție de evoluția terapiilor și a nevoilor populației cu FC, iar monitorizarea impactului asupra rezultatelor clinice și experienței pacientului este esențială pentru optimizarea modelului de îngrijire (17,31).

9. Concluzii

Telemedicina reprezintă un instrument modern esențial în managementul fibrozei chistice, facilitând tranziția de la un model de îngrijire bazat pe evaluări periodice la unul centrat pe monitorizare continuă și intervenție proactivă. Integrarea acesteia permite îmbunătățirea accesului la îngrijire, detectarea precoce a deteriorării clinice și reducerea poverii asociate vizitelor frecvente, menținând în același timp rezultate clinice comparabile cu îngrijirea tradițională.

Dezvoltarea tehnologiilor digitale și experiența acumulată în contextul pandemiei COVID-19 au consolidat rolul telemedicinei în cadrul unui model de îngrijire hibrid, adaptat nevoilor individuale ale pacientului. Totuși, limitările legate de evaluarea clinică, calitatea datelor și accesul la tehnologie subliniază faptul că telemedicina nu poate înlocui complet îngrijirea față în față.

Implementarea eficientă necesită protocoale standardizate, integrarea în sistemele informatice și implicarea activă a pacienților în procesul de îngrijire. În acest context, telemedicina trebuie considerată o componentă integrată și adaptabilă a îngrijirii moderne în FC, cu potențial de optimizare continuă pe măsura evoluției tehnologiilor și a practicii clinice.

Abrevieri:

OMS – Organizația Mondială a Sănătății
FC – fibroza chistică
RPM – remote patient monitoring

Bibliografie:

1. Gellad ZF, Diamond S, Crockett SD, Cross RK. AGA Clinical Practice Update on Telemedicine in Gastroenterology: Commentary. Gastroenterology. 2023 Apr;164(4):690–5. doi:10.1053/j.gastro.2022.12.043
2. Takahashi EA, Schwamm LH, Adeoye OM, Alabi O, Jahangir E, Misra S, et al. An Overview of Telehealth in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022 Dec 20;146(25). doi:10.1161/CIR.0000000000001107
3. Hatcher-Martin JM, Busis NA, Cohen BH, Wolf RA, Jones EC, Anderson ER, et al. American Academy of Neurology Telehealth Position Statement. Neurology. 2021 Aug 17;97(7):334–9. doi:10.1212/WNL.0000000000012185
4. Edmondson C, Lechtzin N. Telemedicine and remote monitoring in cystic fibrosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2023 Jul;29(4):277–84. doi:10.1097/MCP.0000000000000968
5. Albon D, Ong T, Horton B, Brighton D, Shen S, List R, et al. Cystic Fibrosis Learning Network Telehealth Innovation Lab During the COVID□19 Pandemic: Impact on Access to Care, Outcomes, and a New CF Care Model. Pediatric Pulmonology. 2025 May;60(5):e71102. doi:10.1002/ppul.71102
6. Gifford AH, Ong T, Dowd C, Van Citters AD, Scalia P, Sabadosa KA, et al. Evaluating barriers to and promoters of telehealth during the COVID-19 pandemic at U.S. cystic fibrosis programs. Journal of Cystic Fibrosis. 2021 Dec;20:9–13. doi:10.1016/j.jcf.2021.08.034
7. Wong CH, Smith S, Kansra S. Digital technology for early identification of exacerbations in people with cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023 Apr 14;2023(4). doi:10.1002/14651858.CD014606.pub2
8. Murray L, Saiman L. Potential opportunities and challenges for infection prevention and control for cystic fibrosis in the modern era. Current Opinion in Infectious Diseases. 2022 Aug;35(4):346–52. doi:10.1097/QCO.0000000000000847
9. Vagg T, Shanthikumar S, Morrissy D, Chapman WW, Plant BJ, Ranganathan S. Telehealth and virtual health monitoring in cystic fibrosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2021 Nov;27(6):544–53. doi:10.1097/MCP.0000000000000821
10. Davis J, Perkins R, Bailey J, Chaudary N, Garcia B, Froh D, et al. Acceptability of Telehealth Post□Pandemic Among Clinicians Across the United States Caring for People With Cystic Fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2025 Feb;60(2):e70000. doi:10.1002/ppul.70000
11. Masterson Creber R, Dodson JA, Bidwell J, Breathett K, Lyles C, Harmon Still C, et al. Telehealth and Health Equity in Older Adults With Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2023 Nov;16(11). doi:10.1161/HCQ.0000000000000123
12. Calthorpe RJ, Smith S, Gathercole K, Smyth AR. Using digital technology for home monitoring, adherence and self-management in cystic fibrosis: a state-of-the-art review. Thorax. 2020 Jan;75(1):72–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213233
13. Oppelaar MC, Emond Y, Bannier MAGE, Reijers MHE, Van Der Vaart H, Van Der Meer R, et al. Potential, Pitfalls, and Future Directions for Remote Monitoring of Chronic Respiratory Diseases: Multicenter Mixed Methods Study in Routine Cystic Fibrosis Care. J Med Internet Res. 2024 Aug 6;26:e54942. doi:10.2196/54942
14. Khor YH, Poberezhets V, Buhr RG, Chalmers JD, Choi H, Fan VS, et al. Assessment of Home-based Monitoring in Adults with Chronic Lung Disease: An Official American Thoracic Society Research Statement. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2025 Feb 1;211(2):174–93. doi:10.1164/rccm.202410-2080ST
15. Davis J, Ryan M, Marchetti P, Dahlberg SE, Greenberg J, Bacon C, et al. Real□world feasibility of short□term, unsupervised home spirometry in CF. Pediatric Pulmonology. 2022 Dec;57(12):3129–35. doi:10.1002/ppul.26147
16. Carnovale V, Iacotucci P, Qiao D, Ferrillo L, Somma J, Buonaurio S, et al. Clinical outcomes of digital health in adults with cystic fibrosis. Respiratory Medicine. 2022 Oct;202:106970. doi:10.1016/j.rmed.2022.106970

17. Goetz DM, Brown RF, Filigno SS, Bichl SL, Nelson AL, Merlo CA, et al. Cystic fibrosis foundation position paper: Redefining the CF care model. Journal of Cystic Fibrosis. 2024 Nov;23(6):1055–65. doi:10.1016/j.jcf.2024.08.007
18. Ong T, Van Citters AD, Dowd C, Fullmer J, List R, Pai SA, et al. Remote monitoring in telehealth care delivery across the U.S. cystic fibrosis care network. Journal of Cystic Fibrosis. 2021 Dec;20:57–63. doi:10.1016/j.jcf.2021.08.035
19. Martinez-Millana A, Zettl A, Floch J, Calvo-Lerma J, Sevillano JL, Ribes-Koninckx C, et al. The Potential of Self-Management mHealth for Pediatric Cystic Fibrosis: Mixed-Methods Study for Health Care and App Assessment. JMIR Mhealth Uhealth. 2019 Apr 18;7(4):e13362. doi:10.2196/13362
20. Calthorpe R, Smith S, Jahnke N, Smyth AR, supported by the Cochrane Cystic Fibrosis Review Group. Digital technology for monitoring adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis. Cochrane Central Editorial Service, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2025 Dec 10;2025(12). doi:10.1002/14651858.CD013733.pub3
21. Bertram P, Oppelaar MC, Bannier MA, Reijers MH, Van Der Vaart H, Van Der Meer R, et al. The Long-Term Uptake of Home Spirometry in Regular Cystic Fibrosis Care: Retrospective Multicenter Observational Study. J Med Internet Res. 2025 Jan 9;27:e60689. doi:10.2196/60689
22. Somerville LAL, List RP, Compton MH, Bruschwein HM, Jennings D, Jones MK, et al. Real-World Outcomes in Cystic Fibrosis Telemedicine Clinical Care in a Time of a Global Pandemic. Chest. 2022 May;161(5):1167–79. doi:10.1016/j.chest.2021.11.035
23. Thee S, Stahl M, Fischer R, Sutharsan S, Ballmann M, Müller A, et al. A multi-centre, randomized, controlled trial on coaching and telemonitoring in patients with cystic fibrosis: conneCT CF. BMC Pulm Med. 2021 Dec;21(1):131. doi:10.1186/s12890-021-01500-y
24. Drabble SJ, O'Cathain A, Scott AJ, Arden MA, Keating S, Hutchings M, et al. Mechanisms of Action of a Web-Based Intervention With Health Professional Support to Increase Adherence to Nebulizer Treatments in Adults With Cystic Fibrosis: Qualitative Interview Study. J Med Internet Res. 2020 Oct 6;22(10):e16782. doi:10.2196/16782
25. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. The Lancet. 2021 Jun;397(10290):2195–211. doi:10.1016/S0140-6736(20)32542-3
26. Friedman D, Kaskas MM, Quittner AL, Smith BA, Georgiopoulos AM. Patient engagement in the development of CF-CBT: A cystic fibrosis-specific cognitive-behavioral intervention for adults. Front Psychol. 2022 Oct 7;13:937189. doi:10.3389/fpsyg.2022.937189
27. Van Horck M, Winkens B, Wesseling G, Van Vliet D, Van De Kant K, Vaassen S, et al. Early detection of pulmonary exacerbations in children with Cystic Fibrosis by electronic home monitoring of symptoms and lung function. Sci Rep. 2017 Sep 27;7(1):12350. doi:10.1038/s41598-017-10945-3
28. Douglas TA, Pourghaderi AR, Ahern S, Corda J, Earnest A, Mulrennan S, et al. The impact of telehealth on clinical outcomes in adults and children with cystic fibrosis in Australia. Journal of Cystic Fibrosis. 2026 Mar;25(2):369–74. doi:10.1016/j.jcf.2025.12.017
29. Paynter A, Khan U, Heltshe SL, Goss CH, Lechtzin N, Hamblett NM. A comparison of clinic and home spirometry as longtudinal outcomes in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2022 Jan;21(1):78–83. doi:10.1016/j.jcf.2021.08.013
30. Van Citters AD, Dieni O, Scalia P, Dowd C, Sabadosa KA, Fliege JD, et al. Barriers and facilitators to implementing telehealth services during the COVID-19 pandemic: A qualitative analysis of interviews with cystic fibrosis care team members. Journal of Cystic Fibrosis. 2021 Dec;20:23–8. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.004
31. Diener BL, Huertero F, Stables-Carney T, Hoelzer M, Kier C. A new era in cystic fibrosis care: always changing and adapting. Current Opinion in Pediatrics. 2023 Oct;35(5):603–10. doi:10.1097/MOP.0000000000001286

ANEXE

Anexa 1

13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

a. in monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni si având greutate mai mare de 7 kg cat si adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: ***G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N*** **sau** ***S549R*** **.**

b. in monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație ***R117H*** a genei *CFTR (vezi specificații în tabel 1).*

c. **in asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor** pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranara a fibrozei chistice.

II.CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea ≥7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârsta peste 6 ani si greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de comprimate
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

III.CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân in tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceloraşi cerințe de eficiență si complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV_1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) si apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, in vederea aprecierii eficientei.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice
c) Renunțarea la tratament din partea pacientului
d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse
e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea, evaluarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate in criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezinta varianta poli-T (5T sau 7T dar si nu 9T) identificate in asociere cu mutația ***R117H*** la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar daca aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau daca este evidențiata anomalia de funcție a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule

Greutate	*Doza*	*Doza zilnică totala*
≥5 kg si < 7 kg	*25* mg pe cale orală o dată la 12 ore,	50 mg
≥7 kg si <14 kg	50 mg pe cale orală o dată la 12 ore	100 mg
≥14 kg si <25 kg	75 mg pe cale orală o dată la 12 ore	150 mg

Pacienții cu vârsta de >6 ani și cu greutate ≥25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Ivacaftor în asociere: a se vedea protocolul R07AX32

Administrare:
Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .
Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.
Granule in plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatura având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisa amestecarea cu lichide foarte fierbinți.
Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezinta sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor- tabel 1

• Ivacaftor	• Oral	• **≥ 12 luni** • **Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi** • **Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi** • **Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi**	• Copiii având minim 12 luni si minim 7 kg care prezinta una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu si cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală daca : Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR • Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32 • Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică • **Monitorizare** • Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 si 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra in maximum 1 oră. • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă , nu se piseză. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni).

Atenționări și precauții speciale:
Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatica sau renală semnificativă.
În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatica	Doză
Ușoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ≥7 kg si <14kg : 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥25kg: 150mg (tablete) x1 /zi

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.
Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.
Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg pana la < 14 kg = 50 mg 14 kg pana la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină și derivați	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei

Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.
Cat privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente.
Poate produce ameţeală, deci este necesara prudenţa în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR (monoterapie)

La **includerea în Programul de tratament** cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:
- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezenţa a cel puţin una din mutaţiile pentru care este indicat medicamentul
- Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială **(anexa 1)**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:
- **Evaluarea eficienţei tratamentului:**
  1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
  2. Efectuarea probelor funcţionale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l
- **Luna a 3-a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)** plus:
  1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l
  2. Evaluarea complianţei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului si al medicaţiei concomitente ce poate interfera cu acţiunea Ivacaftor.
- **Luna a 6-a şi a 12-a din primul an** de la iniţierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - **anexa 2.**

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la iniţierea acestuia se va face anual conform fisei de monitorizare.
Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală si de complicaţiile bolii de fond.

Notă: Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/ tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului si vor emite prima prescripţie medicala pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condiţiile necesare monitorizării adecvate pentru aceşti pacienţi. După iniţierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieşire de la medicul coordonator.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament si 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);

2. Referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.

3. Consimțământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:

□DA □NU

4. Bilet de externare sau scrisoare medicală din unitatea sanitara care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.

5. Buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;

6. Evaluarea inițială – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

7. Tratament concomitent (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1
Unitatea sanitara

.....

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic- mutația	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	

Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor – forma farmaceutică..... doza:…… Perioada……..
Medic :
Semnătura, parafă:
Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2
Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor

Unitatea Sanitara
……

Tip evaluare
[ ] 6 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	

Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) **	
Examen oftalmologic ***	

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual
**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani
***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:
□ □ Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....
doza: …….. perioada……
□ □ Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor
Medic curant :
Semnătură, parafă:
Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR-monoterapie

Subsemnatul(a) ……, cu CI/BI …….. pacient /părinte/tutore legal al copilului …… cu CNP …… diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o mutație (*G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* sau *S549R sau R117H* - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către …… privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg, 75 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor in monoterapie se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse. Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţii căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, ameţeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creşterea transaminazelor, erupţie cutanata, suprainfecţii bacteriene.
- Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greaţă, formaţiuni la nivelul sânilor.
- Reacţii adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamaţie de glandă mamară (mastita), durere sau inflamaţie la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni , dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.
- Ivacaftor poate afecta modul de acţiune al altor medicamente.
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneţi medicului dacă primiţi dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicaţie	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	Tratamentul infecţiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	Tratamentul infecţiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenţia insuficienţei cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecţiunilor inflamatorii asociate,	
Parafină şi derivaţi	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influenţează eficienţa Ivacaftor şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni şi ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligaţia de a mă prezenta la medicul

14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 59,5 mg, 75 mg sau 150 mg la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranara a fibrozei chistice.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 2 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența cel putin o mutatie care nu apartine clsei Ia genei regulatorului de conductanță transmembranara a fibrozei chistice.
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 2 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care prezintă doar o mutație care aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranara a fibrozei chistice.
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză(componenta ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
- ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
- ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***
- ***Absența eficienței***

  Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată :
  - Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
  - creșterea FEV_1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
  - Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
  - Îmbunătățirea BMI

- ***Creşteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

V. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Forma de prezentare
Kaftrio 60 mg/40/ mg /80 mg granule -plicuri
Kaftrio 75 mg /50mg /100 mg granule -plicuri
Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniţia doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa mutaţiei indicate in criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

Varsta	*Doza de dimineata*	*Doza de seara*
2-6 ani, <14 kg	1 plic granule conţinând fiecare ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg	1 plic granule conţinând fiecare ivacaftor 59,5 mg
2- 6 ani ≥ 14 kg	1 plic granule conţinând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 plic granule conţinând fiecare ivacaftor 75 mg
6 ani şi < 12 *ani* cu G < 30 *kg*	Două comprimate, conţinând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat conţinând ivacaftor 75 mg
6 ani şi < 12 *ani* cu G ≥ 30 kg	Două comprimate, conţinând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conţinând ivacaftor 150 mg
≥12 ani	Două comprimate, conţinând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conţinând ivacaftor 150 mg

Administrare:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare. Plicurile se dizolva in alimente semisolide sau lichide (piure de fructe, iaurt, lapte, budinca), la temperatura camerei , condiţie în care amestecul este stabil 1 ora.

Doza de dimineaţă şi cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conţin lipide

Doză omisă
Dacă au trecut 6 ore sau mai puţin de la doza de dimineaţă sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil şi să continue conform schemei iniţiale.
Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineaţă omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil şi nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineaţă programată trebuie luată la ora obişnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineaţă programată trebuie luată la ora obişnuită.

Doza de dimineaţă şi cea de seară nu trebuie administrate în acelaşi timp.

IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii .
Contraindicaţii: IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Atenţionări şi precauţii speciale:
La administrarea concomitentă cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină şi claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderaţi şi puternici ai CYP3A

Inhibitori moderaţi ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*
Doza de dimineaţă	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA
	1 plic IVA/TEZ/ELX	1 plic IVA	1 plic IVA/TEZ/ELX	1 plic IVA
Doza de seară ^	Nici o doză			
* Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX şi un comprimat de IVA în zile alternative. ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată.				
Inhibitori puternici ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua2	Ziua3	Ziua 4#
Doza de dimineată	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nici o doză	Nici o doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
	1 plic IVA/TEZ/ELX de 2 ori pe săptămână la interval de 3-4 zile			
Doza de seară^	Nici o doză			
# Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată.				

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii vârstnici

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicaţie medicală clară şi se preconizează că beneficiile depăşesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauţie, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu trebuie trataţi cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh clasa A).
Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienţii cu insuficienţă hepatică

	Uşoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineaţa	Nicio ajustare a dozei -două comprimate de IVA/TEZ/ELX -un plic IVA/TEZ/ELX	Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternaţi în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX şi un comprimat de IVA/TEZ/ELX	Nu trebuie utilizat
		Ziua 1-3 – 1plic IVA/TEZ/ELX Ziua 4- nu se admnistrează Ziua 5-6- 1plic IVA/TEZ/ELX Ziua 7- nu se admnistrează	
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat / 1 plic de IVA)	Nici un comprimat / plic de IVA	Nu trebuie utilizat
* La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă şi se preconizează că beneficiile depăşesc riscurile.			

Insuficienţă renală. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată. Nu există experienţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienţi după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienţii cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienţi cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacţiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină	Cresc nivelul plasmatic	**Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări tabel 2**
Fluconazol,eritromicină	Creste nivelul plasmatic	**Inhibitori moderaţi ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2**
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	creşte nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudenţă, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină şi derivaţi	creşte nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului şi urmărirea reacţiilor adverse ale warfarinei
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă : studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.

Cat privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. In ceea ce priveste alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie. obţinute din sarcini).

Poate produce ameţeală, deci este necesara prudenţa în timpul condusului.

Tabelul 5. Reacţii adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Reacţii adverse	Frecvenţă
Infecţii şi infestări	Infecţie a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie*	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, ameţeală*	foarte frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Durere orofariangiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respiraţie anormală*	frecvente
	Respiraţie şuierătoare*	mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Greaţă, durere abdominală în cadranul superior*, flatulenţă*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creşteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută*	frecvente
	Leziune hepatică‡	cu frecvenţă necunoscută
	Creşteri ale bilirubinei totale‡	cu frecvenţă necunoscută
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţie cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Formaţiune mamară	frecvente
	Inflamaţia sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puţin frecvente
Investigaţii diagnostice	Prezenţa de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	frecvente
	Tensiune arterială crescută*	mai puţin frecvente

*Reacţii adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.
‡Raportare de leziune hepatică (creşteri ale valorilor ALT şi AST şi ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piaţă pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficienţă hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză şi hipertensiune portală preexistente. Frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile.

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La **includerea în Programul de tratament** cu **IVA/TEZ/ELX** se va completa Fişa de evaluare clinică iniţială **(anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**:

- **Iniţierea tratamentului (anexa 1)**
- **Luna a 1/3/6/9/ a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)** , datele fiind completate conform planului de monitorizare
- **Luna a 12 -1 şi ulterior anual (anexa 3)**

Anexa 2

Tabelul 2: Recomandări de scheme terapeutice

Vârsta/Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie		
>6 ani și ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
Ivacaftor cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
≥12 ani	Un comprimat de tezacaftor 100mg/ivacaftor 150mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
≥12 ani	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg

Anexa 3

Tabelul 3: Recomandări de scheme terapeutice pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A

Vârsta/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
Ivacaftor în monoterapie		
>6 ani și ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
≥12 ani	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
≥12 ani	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor

Anexa 4

Tabelul 4: Recomandări de scheme terapeutice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârsta/ Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor în monoterapie		
>6 ani și ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată la două zile sau mai puț in frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
≥12 ani	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
≥12 ani	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează doza trebuie ajustată după cum urmează: • Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața • Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.

Anexa 5

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an si peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 1 an și peste
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 1 an
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

1. ***Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)***
2. ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
3. ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
4. ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)***
5. ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile

expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

Vârstă	*Greutatea*	*Concentrație*	*Doza (administrare la interval de 12 ore)*	
			Dimineata	*Seara*
Între 1 și < 2 ani	Între 7 kg și < 9 kg	Lumacaftor 75mg/ ivacaftor 94 mg	1 plic	1 plic
	Între 9 kg și < 14 kg	Lumacaftor100 mg/ ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥ 14 kg	Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
2-5 ani	< 14 kg	Lumacaftor 100 mg / ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥ 14 kg	Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
Între 6 și 11 ani		Lumacaftor 100 mg/ ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate
12 ani și peste		Lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate

Administrare:
Medicația trebuie administrată sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.
Plicurile trebuie amestecate într o lingură (aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide (de exemplu iaurt, piure de fructe, lapte, suc, lapte matern,formulă de hrană) și consumate în interval de 1 oră de la amestecare . Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.
Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.
Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.
Contraindicatii- hipersensibilitate la substanțele active sau excipienți

Atenționări și precauții speciale:
Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Lumacaftor/Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică

Afectare hepatică	Ajustare doză	**Doza zilnică totală**
Afectare ușoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**	***Pentru pacienții între 1 și <2 ani*** ***Între 7 kg și < 9 kg*** lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg ***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***≥14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si <14 kg*** Lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥14 kg*** _lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
Afectare moderată (Child-Pugh Class B)	***Pentru pacienții între 1 și <2 ani*** ***Între 7 kg și < 9 kg*** lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg ***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg ***≥14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si <14 kg*** 1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata si un plic seara in zile alternative (1 plic la 2 zile) ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥14 kg*** 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata si un plic seara in zile alternative (o dată la 2 zile) ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)	***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Afectară hepatică severă (Child-Pugh clasa C)	***Pentru pacientii intre 2-5 ani si <14 k*** 1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata sau mai puțin frecvent Seara nici o doză ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥14 kg*** 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata	

	Seara nici o doză ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă	***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*** 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*** *400 mg* lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

Reacții adverse respiratorii

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Depresie

Depresia (care include ideație suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	**Efect asupra LUM/IVA si respectiv a medicamentului**	**Recomandare**

montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast.
fexofenadină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ fexofenadină	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
eritromicină	↔ LUM ↑ IVA ↓ eritromicină	Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei
claritromicină, telitromicină	↔ LUM ↑ IVA telitromicină ↓ claritromicină ↓	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice. Alternativă = azitromicină. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	↔ LUM ↓ IVA ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată.
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice. Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol. Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol
ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen	Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen
rifabutină, rifampicină, rifapentină	↔ LUM ↓ IVA ↓ rifabutină ↔ rifampicină, rifapentină	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei.
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam	Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora

Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea.
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată
Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum)	↔ LUM ↓ IVA	Utilizarea concomitentă nu este recomandată.
digoxină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ digoxină	Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit.
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran	Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran
Warfarină și derivați	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei
Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
bupropionă	↔ LUM, IVA ↓ bupropionă	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.
Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Blocante ale receptorilor H2: ranitidină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit.
Hipoglicemiante orale: repaglinidă	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidă	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.
Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.
Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.
Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

Pacienții care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor

Daca la inițierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienții primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă admnistrarea astfel:

- Varsta între 1 și<2 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate in zile alternative 1 saptamana apoi se admnistreaza doza recomandata normal
- Varsta 2- 5 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate in zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandata normal
- Peste 6 ani : 1 comprimat zilnic din doza recomandată în funcție de vârstă 1 săptămână apoi se vor administra dozele recomandate în mod normal

Dacă pacientii au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor și primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectueaza după aceleași recomandări de mai sus.

I. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială **(anexa 1)**
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) **(anexa 3)**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

- Evaluarea la inițierea tratamentului **(anexa 1)**
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului in primul an si apoi anual **(anexa 2)**

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare- (anexa 2).

Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durata diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care initiaza tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care inițiază tratamentul.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

Anexa 1

Unitatea Sanitară.....

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/ LL/ AAAA	
Data evaluării ZZ/ LL/ AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat) – optional	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	

Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie (la varsta ≥ 6 ani)	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Tensiune arterială	
Examen oftalmologic	
Test de sarcină (daca e cazul)	

SE RECOMANDĂ:
Lumacaftor/Ivacaftor – doza:.....Perioada.....
Medic :Semnătura, parafă. Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor

Unitatea sanitară.....

Tip evaluare

[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:.....

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/ LL/ AAAA)	
Data evaluării(ZZ/ LL/ AAAA)	
Adresă	

Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mamă/tată/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice: Greutate, Talie, Examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Tensiune arteriala	
Spirometrie (la varsta ≥ 6 ani)	
Data efectuării	
FVC	
FEV1(la varsta de peste 6 ani)	
Examen oftalmologic *	

*la 12 luni
la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:
Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

- forma farmaceutică.....
- doza: …… perioada…….

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor
Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic curant :
Semnătură, parafă:
Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ

CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR (ORKAMBI)

Subsemnatul(a) ……, cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP …… diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către …… privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele subtanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani și peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate.
Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub1 an, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicină	tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale	
Corticoizi doze mari	tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate	
Warfarină și derivați	profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influențează eficiența Orkambi și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandarilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost inițiat tratamentul și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligații care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclcude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

Anexa 6

Tabelul 5: Recomandări de scheme terapeutice

Vârsta	Concentrație	Doză (administrare la interval de 12 ore)
≥12 ani	Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	Dimineața: 2 comprimate seara: 2 comprimate

Anexa 7

Tabelul 6: Începerea tratamentului la pacienții care iau inhibitori puternici ai CYP3A

Vârsta	Concentrație	Săptămâna 1 de tratament	Începând cu săptămâna 2
≥12 ani	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	1 comprimat pe zi	Începând cu ziua 8 și ulterior, administrarea dozei trebuie să se facă la doza zilnică recomandată.

Anexa 8

Tabelul 7: Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârsta	Concentrație	Doza zilnică totală	
		Moderată (Child-Pugh clasa B)	Severă (Child-Pugh clasa C)
≥12 ani	Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	Dimineața: 1 comprimat Seara: 2 comprimate	Dimineața: 1 comprimat sau mai puțin frecvent Seara: 1 comprimat sau mai puțin frecvent

Anexa 9

Tabelul 8: Recomandări de scheme terapeutice

Vârsta	Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
≥12 ani	-	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg

Anexa 10

Tabelul 9: Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A

Vârsta	Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
≥12 ani	-	Alternați în fiecare zi: • Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg în prima zi • Un comprimat ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de comprimate ivacaftor.	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. Fără doza de seară de comprimate ivacaftor.

Anexa 11

Tabelul 10: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

Vârsta	Greutatea	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)	Severă (Child-Pugh clasa C)
≥12 ani	-	Nicio ajustare a dozei.	Nu se recomandă administrarea. Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată trebuie avut în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, Kaftrio trebuie administrat cu prudență la o doză redusă, după cum urmează: • Ziua 1: două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineața. • Ziua 2: un comprimat ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineața. Ulterior, este recomandată continuarea alternării schemei terapeutice din Ziua 1 și Ziua 2. Doza de seară de comprimate ivacaftor nu trebuie administrată.	Nu trebuie utilizat.

Anexa 12

293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I506V;D1168G‡	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I521S	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W‡
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K‡	S1045Y

A120T	F587L	I618N	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351S
A455E*†	G27E	I1366N	Q1313K	T351S;R851L‡
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K162E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464E	R74Q	T501A
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q‡	T582S
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N‡	T908N
A566D	G194V	K522Q	R74W	T990I
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N‡	T1036N*
A1006E	G213E;R668C‡	K1060T	R74W;R1070W;D1270N‡	T1057R
A1025D	G213V	L15P	R74W;S945L‡	T1086A
A1067P	G226R	L15P;L1253F‡	R74W;V201M‡	T1086I
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1081V	G314E	L102R;F1016S‡	R75L	T1299K
A1087P	G314R	L137P	R75Q;L1065P‡	V11I
A1319E	G424S	L159S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1374D	G437D	L165S	R75Q;S549N‡	V201M
A1466S	G461R	L167R	R117C†	V232A
C225R	G461V	L206W*†	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C491R	G463V	L210P	R117G	V317A
C590Y	G480C	L293P	R117H*	V322M
C866Y	G480D	L327P	R117L	V392G
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R117L;L997F‡	V456A
D58H	G500D	L333H	R117P	V456F
D58V	G545R	L346P	R248K	V520I
D110E	G551A	L441P	R258G	V562I-A1006E‡
D110H	G551D*	L453S	R297Q	V562L
D110N	G551R	L467F	R334L	V591A
D192G	G551S	L558F	R334Q	V603F
D192N	G576A;R668C‡	L619S	R334W†	V920L
D373N	G576A;S1359Y‡	L633P	R347H*	V920M
D426N	G622D	L636P	R347L	V1008D
D443Y	G622V	L927P	R347P	V1010D
D443Y;G576A;R668C‡	G628A	L967F;L1096R‡	R352Q	V1153E
	G628R	L973F	R352W	V1240G
D529G	G85E*†	L1011S	R516S	V1293G
D565G	G930E	L1065R	R553Q	V1293I
D567N	G970D	L1077P*†	R555G	V1415F
D579G	G970S	L1227S	R600S	W202C
D614G	G970V	L1324P	R709Q	W361R
D651H	G1047D	L1335P	R751L	W496R
D651N	G1047R	L1388P	R792G	W1098C
D806G	G1061R	L1480P	R792Q	W1282G
D924N	G1069R	M150K		W1282R

D979A	G1123R	M150R	R810G	Y89C
D979V	G1173S	M152L	R851L	Y109H
D985H	G1237V	M152V	R933G	Y109N
D985Y	G1244E	M265R	R1048G	Y122C
D993A	G1244R	M348K	R1066C†	Y161C
D993G	G1247R	M394L	R1066G	Y161D
D993Y	G1249E	M469V	R1066H*†	Y161S
D1152A	G1249R	M498I	R1070P	Y301C
D1152H*†	G1265V	M952I	R1070Q	Y563N
D1270N*	G1298V	M952T	R1070W	Y913S
D1270Y	G1349D	M961L	R1162Q	Y919C
D1312G	G149R;G576A;R66	M1101K*†	R1239S	Y1014C
D1377H	8C‡	M1137R	R1283G	Y1032C
D1445N	H139L	M1137V	R1283M	Y1032N
E56K	H139R	M1210K	R1283S	Y1073C
E60K	H146R	N186K	R1438W	Y1092H
E92K	H199Q	N187K	S13F	Y1381H
E116K	H199Y	N396Y	S13P	
E116Q	H609L	N418S	S18I	
E193K	H620P	N900K	S18N	
E217G	H620Q		S50P	