

FIBROZA CHISTICĂ – AFECTARE MULTISISTEMICĂ CU EVALUĂRI DIAGNOSTICE COMPLEXE

CZU: 616.24-003.4-071-053.2:575.1

<https://doi.org/10.52673/18570461.22.1-64.06>Doctorandă **Ludmila BALANEȚCHI**E-mail: balanetchi.ludmila@gmail.com,ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8073-1871>Academician **Eva GUDUMAC**E-mail: eva.gudumac@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8474-4338>Doctor în științe medicale **Rodica SELEVESTRU**E-mail: rodica.selevestru@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8923-3075>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Svetlana ȘCIUCA**E-mail: svetlana.sciuca@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-9419>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CYSTIC FIBROSIS – MULTISYSTEMIC AFFECTION WITH COMPLEX DIAGNOSTIC EVALUATIONS

Summary. This study highlights the clinical-paraclinical features of cystic fibrosis with multisystemic impairment in children. It is a study of 80 patients with CF, mean age $8,79 \pm 0,96$ years (1 month – 38 years), and average age of cystic fibrosis diagnosis – $2,6 \pm 0,88$ years. Bronchiectasis in cystic fibrosis patients was predominantly sacciforms (60 %), often with fluid levels. 25 % cystic fibrosis patients were diagnosed with pleurisy, the lung empyema was confirmed in 7,5 % of cases, pulmonary destructions – in 27,5 % cases. It was elucidated the imagistic changes in the pancreas and liver in children with cystic fibrosis.

Keyword: cystic fibrosis, genetic damage, children.

Rezumat. Acest studiu pune în evidență particularitățile clinico-paraclinice ale fibrozei chistice (FC) cu afectare multisistemică la copii. În studiu au fost incluși 80 de pacienți cu FC, vârsta medie $8,79 \pm 0,96$ ani (variații 1 lună – 38 de ani) și vârsta medie a diagnosticului de fibroză chistică – $2,6 \pm 0,88$ ani. Bronșiectaziile la pacienții cu fibroză chistică au fost predominant sacciforme (60 %), adesea cu niveluri de lichid. 25 % din pacienți cu fibroză chistică au fost diagnosticați cu pleurezie, empiemul pulmonar confirmat în 7,5 % din cazuri, distrucții pulmonare – 27,5 % din cazuri. Au fost elucidate modificările imagistice ale pancreasului și ficatului la pacienții cu fibroză chistică.

Cuvinte-cheie: fibroză chistică, afectare genetică, copii.

Fibroza chistică (FC) reprezintă o maladie frecventă cu determinism ereditar la copii, iar identificarea defectului genetic a permis elucidarea factorilor patogenici și a particularităților manifestărilor clinice specifice, inclusiv prognosticul și evoluția bolii. În acest context, patologia dată manifestă afectări multisistemice caracteristice atât prin heterogenitate genetică marcată, cât și prin polimorfism clinic, în special insuficiență pancreatică exocrină, tulburări de nutriție, afecțiuni pulmonară cronică, evoluție progresivă și, în final, potențial letal. Geneza afectării este determinată de eliberarea unor eliminări anormale de către glandele cu secreție exogenă, care prezintă acest polimorfism de sindroame clinice respiratorii, pneumopatie cro-

nică obstructivă, dereglări digestive (diaree cronică, sindrom de maldigestie, malabsorbție și malnutriție, tulburări de creștere staturală) [1; 2].

Incidența FC variază în funcție de originea etnică a populației. Studiile recente raportează un număr de peste 80 000 de persoane afectate la nivel mondial (1:2500 – 1:3500) [2]. La rasa caucaziană se raportează 1:3000 – 1:4000 nou-născuți vii, iar aproximativ unul dintre 25-30 de caucazieni sunt purtători ai mutației CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) – genă responsabilă pentru apariția FC, descoperită în 1989 [3; 4]. În Republica Moldova se estimează o incidență de 1:1000 – 1:3000 nou-născuți vii [5; 6; 7]. Iar în SUA anual aproximativ 1 000 de persoane sunt dia-

gnosticate prin *screening*-ul neonatal. Metoda respectivă permite de a suspecta și confirma diagnosticul de FC înainte de prezența simptomatologiei respiratorii și digestive [8].

Fiziopatologic FC prezintă o exocrinopatie generalizată ca rezultat al tulburărilor de transport trans-epitelial al ionilor de clor la nivelul membranei celulare, glandele exocrine producând și eliminând în consecință secreții foarte vâscoase. FC are ca factor cauzal mutații ale genei CFTR, responsabilă de realizarea acestei boli ereditare și generarea unor leziuni ale glandelor exocrine din sistemul digestiv, cel respirator, având în unele cazuri evoluție și prognostic severe. Cercetările mondiale recente atestă la nivel biologic molecular-genetic peste 2 000 mutații ale genei CFTR, prezentând o incidență destul de variată. Este demonstrat că mutația responsabilă de aproximativ 70 % din cazurile pacienților cu FC este F508del a genei CFTR. Această genă e localizată pe cromosomul 7 și este responsabilă de FC [9]. Gena CFTR codifică 1 480 de aminoacizi care intră în structura unor proteine ce se comportă ca niște canale de clor reglate de AMP ciclic.

Studiile recente relevă că la nivelul intestinului subțire manifestările clinice ale FC depind de gradul insuficienței secreției de fluide și ioni de clor, precum și de gradul de permeabilitate al spațiului paracelular dintre enterocitele adiacente și mucusul aderat pe suprafața celulelor. Conținutul gastrointestinal al copiilor afectați de ileus meconial are o aciditate scăzută la nivelul proenteronului, iar acumularea de mucină și proteină care duc la apariția ocluziei este prezentă la nivelul ileonului și colonului. Recent unii autori au determinat că gena CFTR, de comun cu alte două sau mai multe gene modificatoare sunt determinanți majori ai obstrucției intestinale la nou-născuții cu FC, iar la pacienții cu vârstă mai mare această ocluzie este cauzată, cel mai probabil, de factorii non-genetici [9].

Diagnosticul antenatal al ileusului meconial împarte pacienții în două grupe: un grup cu risc crescut și altul cu risc scăzut. Datele sunt decelate la ecografia uterului gravid chiar și la feții care nu au istoric familial de FC. În cazul acestor sarcini ecografiile permit detectarea potențialelor comunicații care pot apărea antenatal, motiv pentru care acestea trebuie efectuate în fiecare lună până la naștere. Un istoric familial de FC este evident în 25 % din totalul pacienților respectivi. Ileusul meconial este neobstructiv la prematuri, iar anomaliile asociate sunt și ele rare. Toate sarcinile din care se presupune că va rezulta un copil cu FC sunt considerate cu risc crescut, iar părinții copiilor cu FC sunt în mod obligatoriu purtători ai mutației FC [10].

Cea mai precoce posibilă manifestare clinică a FC raportată în perioada neonatală la 4-20 % din copii este ileusul meconial, definit ca lipsa eliminării meconiului în primele 48 de ore de viață ale nou-născutului, asociat cu semne de obstrucție intestinală confirmată radiologic și necesitatea în suport chirurgical [11; 10]. Estimările diferitor publicații relatează că 5-33 % din pacienții simptomatici sunt diagnosticați cu FC în perioada neonatală. Obstrucția intestinală la nou-născuți este unul dintre diagnosticile cele mai frecvente care necesită imediat de la naștere terapie intensivă. Eșecul eliminării meconiului în primele 24-48 de ore după naștere, distensia abdominală, intoleranța digestivă, vărsăturile bilioase sunt semne caracteristice ale ileusului meconial în perioada neonatală și necesită diagnostic diferențial cu alte cauze de obstrucție ca cele metabolice, anatomice sau funcționale, ca boala Hirschprung etc. [11; 5]. Cele relatate mai sus se referă la termenul de boală meconială, deci la ileusul meconial, precum și la sindromul de dop meconial (*meconium plug syndrome*) [12; 13; 14; 15].

Ileusul meconial a fost descris pentru prima dată de Landsteiner. El a demonstrat că meconiul care obstruează intestinul subțire este însoțit de modificări patologice la nivelul pancreasului, atribuind fenomenul dat deficiențelor enzimatice [15]. Anderson în 1938 a descris relația dintre anomaliile pancreatice, ileusul meconial și FC. Este demonstrat că ileusul meconial este prima manifestare clinică a FC și apare la 8-10 % din totalul pacienților cu FC la naștere. Iar manifestarea clinică se datorează în special prezenței unui mucus anormal de origine intestinală. Peste 40 % dintre nou-născuți cu ileusul meconial au și complicații, ca atrezia ileonului sau jejunului, volvulus, perforații, gangrenă și necroză, peritonită meconială însoțită de calcificări peritoneale și pseudochist meconial [11; 15; 16]. În literatura contemporană este demonstrat că ileusul meconial corelează și cu mutațiile CFTR care determină o insuficiență pancreatică exocrină severă, în special F508del și G542X [17].

Studiile arată că majoritatea pacienților cu FC prezintă insuficiență pancreatică, ceea ce se exprimă prin deficit enzimatic, dereglarea proceselor de digestie și absorbție, iar clinic se prezintă prin manifestări digestive, malnutriție, adaos ponderal insuficient, deficit de vitamine liposolubile A, D, K, E, anemie carențială. Mai mult de 80 % din copii cu FC prezintă semne clinice ale insuficienței pancreatice exocrine din primele săptămâni de viață.

Intestinul, pancreasul, glandele sudoripare, ficatul, glandele salivare sunt afectate, prezentând o activitate anormală ca rezultat al afectării glandelor exocrine. Este confirmat că aceste glande sunt afectate diferit pe

parcursul vieții, dar pancreasul este primul organ care se implică ca rezultat la retenția progresivă a secreției, a atrofiei glandelor pancreatice care apar încă în perioada neonatală, pe când rinichii la naștere sunt normali, iar insuficiența respiratorie, urmare a dopurilor de mucus din căile respiratorii apare mai frecvent în perioada copilăriei precoce, uneori în adolescență. Cercetările recente arată că la prematuri ileusul meconial nu este asociat cu FC, pornind de la faptul că anomaliile intestinale asociate apar în ultimele etape ale dezvoltării fetale. Astfel, simptomele gastrointestinale preced cele respiratorii. Explorările imagistice ale pancreasului pacienților cu FC pun în evidență modificări variate – de la un aspect lobular cu creșterea dimensiunilor glandei și substituția adipoasă a pancreasului, până la atrofie difuză la etapele evolutive ale bolii [18; 11; 10]. Substituția cu țesut celuloadipos a structurilor glandulare exocrine este constatarea cea mai frecventă a acestor cercetări. Imagistic, prin CT pancreasul pacientului cu FC este descris ca pancreas lobular, crescut în dimensiuni, cu substituție lipidică completă, deseori atrofie cu substituție lipidică parțială și în unele cazuri – cu atrofie pancreatică difuză, fără substituție cu țesut adipos [19].

Debutul simptomelor de afectare bronhopulmonară în FC poate fi și la etapele precoce – peste 80 % din cazuri în perioada sugarului prezentând bronșite recurente, cu sindrom obstructiv sever, pneumonii cu evoluție trenantă cu germeni agresivi – *S. aureus*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*, dezvoltarea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare [6; 7]. Caracteristic pentru FC este instalarea bronhopneumopatiei cronice obstructive manifestată prin *wheezing*, expir prelungit, sindrom de tuse persistentă, în accese, epuizantă în exacerbările infecțioase respiratorii. Sindromul bronhoobstructiv este localizat în bronhiile mici, condiționat de secreții vâscoase, aderente, cu component infecțios bacterian, care determină severitatea exacerbărilor obstructive. Afectarea sistemului respirator este cauza principală de mortalitate și morbiditate a pacienților cu FC. Simptomele respiratorii pot fi prezente deja în prima lună de viață, cu tuse, tahipnee, *wheezing*, tiraj toracic, unii copii pot prezenta detresă respiratorie severă, bronșiolită [7]. Tusea cronică este un semn dominant la pacienții cu FC, are un caracter persistent, paroxistic, evoluție trenantă și exacerbări nocturne, în context de infecții respiratorii. Tusea se produce cu expectorații lipicioase, vâscoase, abundente, muco-purulente, în formele severe – hemoptizii [6; 9].

Sindroamele afectării tractului respirator inferior se manifestă prin pneumonie, bronșiolită prelungită/recurentă, cauzate de diverse microorganisme, progresând în procese cronice cu arii pulmonare de

fibroză [5]. Un mecanism patogenetic marcat prezintă și hiperactivitatea căilor respiratorii exprimată prin semne de astm refractar cu tuse cronică, inițial uscată, paroxistică, severă noaptea, și evolutiv productivă, cu hipersecreții. La etapele inițiale ale afecțiunilor pulmonare din FC modificările funcționale pulmonare includ atât obstrucția respiratorie cu hiperinflație, cât și blocarea aerului, cu asocierea ulterioară a proceselor fibrozante și a elementelor restrictive pulmonare. Complicațiile semnificative ale leziunilor pulmonare din FC la distanță sunt bronșiectaziile, atelectaziile, hemoptizia, pneumatocele, pneumotoracele [6].

Diagnosticul ecografic și radiologic imagistic prezintă o valoare clinică importantă în evaluarea afecțiunilor multisistemice ale pacientului cu FC. Radiologia bronhopulmonară și abdominală direcționează spre utilizarea unor tehnici imagistice care aduc date mult mai concrete. CT pulmonară cu contrast permite detectarea zonelor de fibroză, atelectaziilor, emfizemului pulmonar, bronșiectaziilor, abceselor, chisturilor aeriice etc. CT-ul abdominal permite identificarea modificărilor patologice ale pancreasului, structura țesutului glandular, prezența modificărilor chistice, atrofie pancreatică cu substituție lipidică a paternului glandular exocrin, litiază pancreatică, dar și leziunile sistemului hepatobiliar, diverse imagini în funcție de localizarea obstrucției intestinale și de tipul obstrucției (completă sau parțială) a anselor intestinale afectate [1; 6; 14; 16]. Examenul ultrasonografic (USG) abdominal prezintă o metodă importantă, accesibilă, informativă, inofensivă și relativ simplă pentru evaluarea pancreasului, ficatului, intestinului la pacientul cu FC, precum și diverse imagini în funcție de localizarea afecțiunilor intestinale și de tipul obstrucției (completă sau parțială) anselor intestinale afectate [20].

Scop. Evaluarea polimorfismului afectării bronhopulmonare și al sistemului digestiv la pacienții cu fibroză chistică.

MATERIALE ȘI METODE

Lucrarea a fost realizată pe un lot de 80 de pacienți cu FC, internați și evaluați clinico-paraclinic în Centrul de Fibroză Chistică, Clinica de Pneumologie și Clinica de Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” pe o perioadă de 20 ani. Au fost evaluați următorii parametri: vârsta, sexul, datele antropometrice. Pacienții cu FC evaluați au prezentat vârstă medie de $8,79 \pm 0,96$ ani cu variații de vârstă de la o lună până la 41 de ani. Iar vârsta medie de diagnostic a pacienților cu FC incluși în studiu a fost de $2,6 \pm 0,88$ ani, cu variații din perioada neonatală până la vârsta de 34 de ani. Metodologia cercetării a

preconizat monitorizarea clinico-explorativă a pacienților cu FC în dinamică, la diferite etape ale maladiei.

Diagnosticul pozitiv de FC a fost realizat prin date anamnestice, examen clinic de afectare pulmonară prin infecții respiratorii frecvente, bronșite repetate, pneumonii recurente, bronșiectazii, asociate cu sindrom de maldigestie (diaree cu steatoree, tulburări de nutriție, deficit staturo-ponderal), investigații paraclinice, testul sudorii (Macroduct, SUA; Exudose, Franța), cercetări moleculare a ADN-ului pentru determinarea mutațiilor CFTR.

Examenul ultrasonografic al organelor interne ale pacienților cu FC a fost realizat la aparatul Siemens Sonoline G20 (Germania), iar HRCT a toracelui și abdomenului a fost realizată la aparatul Aquilion 32, Toshiba (Japonia).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prin studiul efectuat am stabilit că boala pulmonară în FC s-a caracterizat prin episoade de obstrucție bronșică, cu evoluție trenantă, care s-a manifestat prin *wheezing*, expir prelungit, sindrom de tuse persistentă, exacerbări nocturne. În $\frac{2}{3}$ cazuri s-a diagnosticat evoluția în bronhopneumopatie cronică obstructivă, cauzată de progresarea leziunilor pulmonare din FC, formarea bronșiectaziilor, dar și a complicațiilor severe – pneumatocele, pneumotorace, revărsat pleural.

Metodologia studiului a inclus examene HRCT pulmonară la pacienții cu FC la diferite etape de monitorizare clinică. Majoritatea pacienților cu FC (60 %) au prezentat bronșiectazii sacciforme (figura 1), localizate preponderent în lobul pulmonar superior drept, iar în $\frac{1}{3}$ cazuri afectare bilaterală cu bronșiectazii extinse, polimorfe. Bronșiectaziile cu caracter tubular s-au vizualizat la examenul imagistic prin CT pulmonară în 24,4 % din totalul pacienților cu FC. Bronșiectaziile la acești pacienți adesea depășesc niveluri de lichid (18,5 %).

Chisturi aerie și pneumatocele cu diametrul 3-8 cm, localizate preponderent în lobi superiori ai

pulmonilor, au fost vizualizate la examenul imagistic prin HRCT în 15 % din cazuri, dar în exclusivitate la pacienții adulți și adolescenții cu FC. Fibroatelectazii cu localizare frecventă în pulmonul drept, lobul mediu cu localizare specifică pentru procesele cronice pulmonare cu sindrom bronhoobstructiv au fost decelate în 11,1 % din cazurile de FC (figura 1). Leziunile bronhopulmonare la pacienții cu bronșiectazii au fost ireversibile, pacienții prezentând o tuse cronică, cu expectorații de spută vâscoasă cu miros fetid, determinată de infecțiile pulmonare.

Pacienții cu proces patologic bronhopulmonar în FC au prezentat o evoluție progresivă, având ca factori cauzali și flora cu germeii pneumotropi rezistenți de *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *B. cepacia* și alți germeni. Colonizarea cu aceste infecții a căilor respiratorii la pacienții cu FC determină instalarea unor procese infecțioase pulmonare recurente din copilăria mică, care ulterior sunt responsabile de complicațiile bronhopulmonare, printre ele cele mai frecvente fiind bronșiectaziile, mai rar atelectaziile, pneumotoraxul și bulele aerie, distrucțiile pulmonare, abcese pulmonare, hemoptiziile, asfizia, calcificări pulmonare, insuficiența respiratorie progresivă, complicații relatate și în alte publicații [5; 6].

Pe perioada studiului, 25 % din totalul pacienților cu FC cu infecții pulmonare au fost diagnosticați cu pleurezie, fapt ce a necesitat toracocenteza în 8,75 % din cazuri. Empiemul pulmonar confirmat în 7,5 % din cazuri reprezintă o complicație gravă la pacienții cu FC. Dis-trucții pulmonare (27,5 % din cazuri) au prezentat pacienții cu FC cu exacerbări ale infecțiilor pulmonare cu *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* și *B. cepacia*. Peste 10 % din pacienții cu FC din studiu au dezvoltat și alte complicații, ca pneumotoracele, care apare în urma rupturii țesutului pulmonar, fiind o urgență vitală și o complicație gravă pentru viața pacientului. Hemoptiziile minore au fost frecvente la pacienții cu FC în patologia pulmonară avansată, pe când hemoptiziile masive au fost înregistrate la 7,7 % din cazuri, unul soldându-se cu deces la pacient adult de 30 ani.

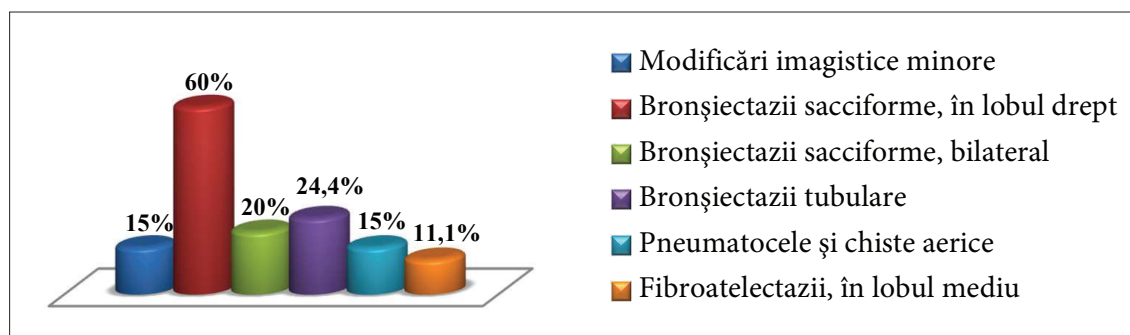


Figura 1. Modificările imagistice pulmonare la pacienții cu fibroză chistică.

Sputa la unii pacienți cu FC a fost colonizată de *Aspergillus fumigatus* și 5-10 % dintre ei dezvoltă aspergiloză alergică bronhopulmonară [2; 3] – o infecție pulmonară care a provocat leziuni inflamatorii cu caracter infecțios-alergic, diagnostic confirmat în 10,5 % din pacienții cu FC luați în studiul nostru.

CT pancreasului la pacienții cu FC a permis specificarea modificărilor funcționale și structurale. Arhitectonica țesutului pancreatic prezintă o involuție lipidică avansată, care a substituit structurile glandulare exocrine în 78,3 % dintre cazurile luate în studiu. La 33,7% din cazurile examinate prin imagistică CT, aspectul pancreasului a prezentat o hipertrofie a țesutului fibros, caracteristică pentru modificările evolutive ale FC. Imagistic, la pacienții luați în studiu s-au decelat calculi intraductali în 14,7 % din cazuri.

Examenul USG a permis o monitorizare în dinamică a pancreasului și a structurilor fiziopatologice ale pancreasului pacientului cu FC. La copiii cu FC cu vârsta sub 10 ani pancreasul prezintă semne concludente de inflamație caracterizată prin majorarea dimensiunilor pancreasului și a creșterii ecogenității. La etapele clinico-evolutive în pancreas s-au depistat procese de substituție fibro-adipoasă, cu micșorarea în dimensiuni a pancreasului și creșterea hiperecogenității. Astfel, modificările USG ale pancreasului la pacienții cu FC au prezentat dimensiuni semnificativ majorate inițial ($p < 0,001$), care după vârsta de 10 ani au evoluat prin reducerea dimensiunilor pancreasului ca rezultat al proceselor fibrozante ($p < 0,01$). Substituția grăsoasă a pancreasului, instalarea țesutului fibros evaluate la examenul ecografic au fost demonstrate prin creșterea ecogenității lui, formarea microchisturilor prin dilatarea ducturilor pancreatice – prezentând în ansamblu neomogenitatea țesutului pancreatic [2]. Procesul inflamator pancreatic a fost rezultatul proceselor de obstrucție a ducturilor pancreatice cu secreție extrem de vâscoasă, care a și fost responsabil de procesele de autoliză cu enzimele pancreatice restante. A fost demonstrată și substituția țesutului glandular pancreatic cu țesut fibro-adipos, proces prezent intrauterin la fătul cu FC. Studiile din literatura de specialitate au demonstrat că severitatea acestor modificări sunt în mare corelație cu mutațiile genei CFTR [14; 17].

Un element patogenetic important demonstrat la pacienții cu FC aflați în studiu a fost suferința hepato-biliară, care a evoluat la 5,0 % din cazuri cu ciroză hepatică, hipertensiune portală, hipersplenism, complicații confirmate imagistic prin CT în regim angiografic. Complicațiile menționate determină agravarea stării generale a pacienților cu forma mixtă a FC și un prognostic evolutiv nefavorabil, cauzat de insuficiența hepatică progresivă și hemoragii din varice esofagiene.

Analizând, ca și majoritatea autorilor [8; 11; 20], putem confirma că suspiciunea prezintă primul pas în confirmarea unui diagnostic, care în condițiile lipsei unui screening neonatal al FC constituie un element esențial al algoritmului diagnostic pentru această maladie și în Republica Moldova. Pacienții luați în studiu au beneficiat de o anamneză atentă, un examen clinic complex, evidențiind, de cele mai multe ori, detalii aparent neînsemnate în contextul unor manifestări clinice mai puțin specifice, dar corelate cu modificări ale investigațiilor uzuale imagistice (Ro pulmonară, USG pancreasului și ficatului) și cu cele de performanță (HRCT) constituie cheia unui diagnostic precoce, concludent și corect într-o boală cu afectare multisistemică, cum este fibroza chistică.

Rezultatele din literatură [1; 5; 7; 19], precedate celor obținute de noi, sugerează că funcția pulmonară și cea a tractului digestiv precare prezintă manifestările precoce ale mai multor fenotipuri severe de FC, iar o mai bună cunoaștere a fenotipurilor clinice ar putea contribui la ameliorarea tratamentelor și a simptomelor acestor pacienți.

CONCLUZII

Fibroza chistică este o maladie cu determinism genetic, care prezintă o boală multisistemică cu afectarea severă a sistemului respirator prin formarea bronșiectaziilor la $\frac{2}{3}$ pacienți, a fibrozei pulmonare cu atelectazii în 11% din cazuri, dar și a leziunilor progresive ale pancreasului, sistemului hepato-biliar și determină un polimorfism al sindroamelor clinice.

Pacienții cu forme avansate ale fibrozei chistice dezvoltă complicații bronhopulmonare cu pneumatocele în 15 % cazuri, pneumotorace, hemoptizii masive în 7,7 % cazuri, ciroză severă hepatică în 5 % cazuri și o evoluție progresivă cu reducerea calității vieții și un prognostic rezervat, fapt confirmat la pacienții din studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. Kliegman Robert M. et al.. Nelson Textbook of Pediatrics, 21th edition, 2020.
2. Orenti A., Zolin A., Jung A., van Rens J. et al. ECFS Patient Registry Annual Report 2019 – At-a-glance Report 2019. ECFSPR Annual Report 2019, 2021. Karup Denmark www.ecfs.eu/ecfspr
3. Burgel P.R., Bellis G., Olesen H.V., et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries, in: Eur. Respir. J., 2015, v. 46, 133-141, doi: 10.1183/09031936.0019631
4. Cheng-Wei Chen, Chun-Chih Peng, Chyong-Hsin Hsu, et al. Value of prenatal diagnosis of meconium peritonitis. Comparison of outcomes of prenatal and postnatal diagnosis. Medicine: 2019, Vol. 98, Issue 39, p. e17079, doi: 10.1097/MD.00000000000017079

5. Balanetchi L., Gudumac E., Selevestru R., Cotoman A., Rotaru-Cojocari D., Barbova N., Sciuca S. The influence of chronic lung infections on the development of bronchiectasis in patients with cystic fibrosis, in: Journal of Cystic Fibrosis. 20, suppl.1. Abstracts. The 40th European Cystic Fibrosis Conf. Online. 9-12 June 2021, p. 94.
6. Gudumac E., Șciuca S., Selevestru R., Balanetchi L. Pleuropulmonary complications in patients with chistic fibrosis, in: Хірургія дитячого віку, 2017, nr. 4 (57), pp. 29-34.
7. Selevestru R., Plahotniuc A., Balanetchi L., Sciuca S. Statusul nutritional și funcția respiratorie la copii cu fibroză chistică, in: Buletin de Perinatologie 5(81) 2019, pp. 21-25.
8. Egić A., Miković Z., Mandić V., Karadžov N. Prenatal diagnosis of meconium ileus and meconium peritonitis: indications for cystic fibrosis testing, in: Srp Arh Celok Lek. 2011, 139 (7-8):527-30, doi: 10.2298/sarh1108527e
9. Giovanni Bacci, Mengoni A., Fiscarelli E., et al. A Different Microbiome Gene Repertoire in the Airways of Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease, in: Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1654.
10. Irish M.S., Gollin Y., Borowitz D.S., et al. Meconium ileus: antenatal diagnosis and perinatal care. Published online by Cambridge University Press: 2010, pp. 79-93
11. Casaccia G., Trucchi A., Nahom A., et al. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening, in: Pediatr Surg Int. 2003 Apr; 19(1-2):75-8, doi: 10.1007/s00383-002-0781-8
12. Buonpane C., Lautz T.B., Hu Y.Y. Should we look for Hirschsprung disease in all children with meconium

- plug syndrome?, in: J Pediatr Surg 54(6):1164, 2019, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.036
13. Cochran William J. Meconium Plug Syndrome. (Small Left Colon Syndrome). Last full review/revision Aug 2021| Content last modified Aug 2021.
14. Holcomb George W., Murphy Patrick, Shawn D. St. Peter, Gatti John M. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery. SEVENTH EDITION. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney 2020. 1317 p.
15. Keckler Scott J., Peter Shawn D., Spilde St., et all. Current significance of meconium plug syndrome, in: J Pediatr Surg. 2008 May; 43(5): 896-898.
16. Puri P., Höllwarth M. Pediatric Surgery. Germany, 2006, 632 p.
17. Sosnay P., Siklosi K., Van Goor F., et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, in: Nat. Genet. 2013, 45, 1160-7, doi:10.1038/ng.2745
18. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon, in: J Pediatr Surg. 2012 Apr;47(4):772-81.
19. Cea García, Jorge; Corrales Gutiérrez, Isabel; García Monte, Belén; Rodríguez Jiménez. Prenatal diagnosis of fetal bowel obstruction with complicated mi associated with cystic fibrosis. Avances en Biomedicina, Mérida, Venezuela 2017, vol. 6, núm. 1, pp. 63-69.
20. Rosenfeld Margaret, Farrell Philip M., Kloster Margaret, et al.: Association of Lung Function, Chest Radiographs and Clinical Features in Infants with Cystic Fibrosis, in: Eur. Respir. J. 2013 Dec; 42(6): 10.1183/09031936.00138412



Elena Pruteanu-Samburic. *Piramida timpului*, 2016, tehnică de autor-pânză, 80 × 60 cm.