

DIAGNOSTIC ÎNTÂRZIAT DE FIBROZĂ CHISTICĂ (MUCOVISCIDOZĂ). PERSPECTIVE OPTIMISTE PENTRU URMĂTOARELE DECENII: O PREZENTARE DE CAZ ȘI REVIEW al LITERATURII

Dr. Camelia-Aurora Biciușcă, medic primar MF,
Policlinica Studențească, Craiova

Rezumat

Fibroza chistică (FC) deși încadrată ca boală rară, este cea mai frecventă boală monogenică cu transmitere autozomal recesivă la populația caucaziană. Media incidenței pentru Europa este de 1/2500 nașteri. Este cauzată de mutații ale genei care codifică proteina reglatoare a conductanței transmembranare a FC (CFTR) – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, responsabilă pentru reglarea fluxului de sare și fluide în celulă și are drept consecință acumularea de mucus vâscos și afectarea a aproape tuturor glandelor exocrine. Tabloul clinic este variabil, forma tipică fiind caracterizată de triada: steatoză, stagnare ponderală și manifestări respiratorii. Forma clasică este diagnosticată în jurul vârstei de doi ani, dar există și forme atipice, cu tablou clinico-biologic incomplet și evoluție blândă, care pot rămâne nediagnosticate o perioadă mai lungă de timp.

Acestea nu sunt însă excluse de la o bună recuperare și stabilizare, cu un prognostic bun pe termen mediu și lung. Condiția este un management corect al bolii, prin plasarea pacientului sub stricta monitorizare a unei echipe multidisciplinare de specialiști, precum și prin asigurarea accesului la tratament. Această prezentare urmărește să evidențieze cauzele care pot determina un diagnostic întârziat de FC, importanța majoră a existenței unor echipe multidisciplinare în centre de diagnostic și tratament pentru FC, precum și a dezvoltării unor mijloace eficiente de tratament atât în Europa, cât și în România. FC nu mai este o boală incurabilă și invalidantă, pacienții putând avea o viață normală, privind cu optimism spre un viitor îndepărtat.

Cuvinte cheie: Fibroza chistică, diagnostic întârziat, echipă multidisciplinară, perspective optimiste.

* **Corresponding author:** Camelia-Aurora Biciușcă, University Medical office Craiova, e-mail: cameliaaurorabiciusca@gmail.com

Article received: 12.03.2023, accepted: 01.04.2023, published: 07.04.2023

Cite: Biciușcă CA. Delayed diagnosis of Cystic Fibrosis. Optimistic outlook for the next decades. A literature review and case report. The Journal of School and University Medicine 2023;10(1):5-12

DELAYED DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS. OPTIMISTIC OUTLOOK FOR THE NEXT DECADES. A LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT.

Summary

Cystic fibrosis (Mucoviscidosis), although classified as a rare disease, is the most common monogenic disease with autosomal recessive transmission in the Caucasian population. The average incidence for Europe is 1/2500 births. It is caused by mutations in the gene that produces the CF transmembrane conductance regulator protein (CFTR) - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, which is responsible for regulating the flow of salt and fluids in the cell and results in the accumulation of viscous mucus in the lumen of the airways and damage to almost all exocrine glands.

The clinical picture is variable, the typical form being characterized by the triad: steatorrhea, weight stagnation and respiratory manifestations. The classic form is diagnosed around the age of two, but there are also atypical forms, with an incomplete

clinical-biological picture and mild evolution, which can remain undiagnosed for a longer period of time. However, they are not excluded from a good recovery and stabilization, with a good prognosis in the medium and long term. The condition is a correct management of the disease, by placing the patient under the strict monitoring of a multidisciplinary team of specialists, as well as by ensuring access to treatment.

This presentation aims to highlight the causes that can determine a delayed diagnosis of CF, the major importance of the existence of multidisciplinary teams in diagnostic and treatment centers for CF, as well as the development of effective means of treatment both in Europe and in Romania. CF is no longer an incurable and disabling disease, patients can live a normal life, looking optimistically towards a distant future.

Key words: Cystic fibrosis, delayed diagnosis, multidisciplinary team, optimistic outlook (prognosis).

Introducere

FC este una dintre cele mai severe boli cronice, care afectează aproape toate glandele exocrine, în proporții variate și grade diferite de severitate [1,2]. Boală genetică cu transmitere autozomal recesivă, FC este cauzată de mutații ale genei care produce proteina regulatoră a conductanței transmembranare a FC (CFTR) [3]. Mutațiile din gena CFTR determină o funcție defectuoasă a proteinei CFTR sau absența acesteia, ceea ce duce la acumularea de mucus vâscos, care la rândul său duce la infecții pulmonare persistente, distrugerea pancreasului și complicații în alte organe [4]. Consecințele cele mai frecvente sunt BPOC, insuficiența pancreatică exocrină și prezența neobișnuit de mare a electroliților în sudoare [5]. Deși încadrată generic în categoria boli rare, este cea mai frecventă maladie monogenică autozomal recesivă, în populația de origine caucaziană, cu evoluție cronică, potențial letală [6,7]. Media incidenței pentru Europa, inclusiv pentru țara

noastră este de 1 la 2000-2500 nașteri. La o medie de 200000 de nașteri anual în România ar trebui să se înregistreze aproximativ 100 de cazuri noi pe an. În realitate boala este subdiagnosticată. Mai puțin de 500 de pacienți sunt oficial diagnosticați și aflați în evidența registrului național. În Europa, una din 25 de persoane este purtător al unei mutații patogene, astfel că posibilitatea ca doi părinți să aibă un copil afectat este foarte mare [8]. Gena responsabilă de apariția bolii, a fost localizată pe 250 000 perechi de baza de ADN genomic pe cromozomul 7q (brațul lung). Acesta codifică o proteină asociată membranei numită regulator transmembranar al fibrozei chistice (RTFC). Cea mai frecventă este mutația DF 508 (deteția a 3 perechi la nivelul exonului 10, tradusă prin absența fenilalaninei în poziția 508). Mutația prezintă variații între grupurile etnice și geografice și eterogenitate fenotipică [9,10]. FC este un exemplu de boală recesivă, deci o persoană trebuie să aibă câte o mutație în ambele copii ale genei CFTR pentru a avea FC.

Persoanele care moștenesc o copie a genei CFTR ce conține o mutație și o copie normală a genei, sunt considerate purtători ai FC. Ei nu au boala, dar pot transmite copiilor lor copia genei defecte [11]. De fiecare dată când doi purtători de FC au un copil împreună, șansele sunt: 25 % (1 din 4) copilul va avea FC; 50% (1 din 2) copilul va fi purtător sănătos; 25% (1 din 4) copilul va fi purtător al genei și nu face boala. Dacă cineva cu FC are un copil cu un purtător de FC, șansele sunt: 50 % (1 din 2) copilul va avea FC; 50% (1 din 2) copilul va fi purtător, fără FC. Proteina regulatoare a conductanței transmembranare (CFTR) este responsabilă pentru reglarea fluxului de sare și fluide în și din celule în diferite părți ale corpului [11].

Așa cum am spus, aproape toate glandele exocrine sunt afectate. Aceste glande sunt de 3 tipuri: glande distruse de material eozinofilic solid sau vâcos în lumen (pancreas, glande interstițiale, căi biliare intrahepatice, vezică biliară, glande submaxilare); glande anormale histologic, care produc un exces de secreții (glanda Brunner și traheobronșice); glande normale histologic, care secretă Na și Cl în exces (glande salivare mici, parotide și sudoripare) [12]. Chiar dacă la naștere plămânii sunt histologic normali, secrețiile mucoase anormal de vâscoase vor produce o obstrucție difuză la nivelul căilor aeriene mici, cu apariția bronșiolitei. Pe măsura progresiei, peretele bronșic se îngroașă, căile aeriene se umplu cu secreții vâscoase și purulente, se dezvoltă zone de atelectazie și se măresc ganglionii limfatici hiliari. Astfel, apar condiții propice infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* sau *Pseudomonas aeruginosa* (agenții patogeni cel mai frecvent izolați) [13]. Tabloul clinic este variabil, forma tipică fiind caracterizată de triada: steatoree și stagnare ponderală (prin malnutriție de grăsimi) la care se asociază manifestări respiratorii [14]. Boala clasică este diagnosticată în jurul vârstei de 2 ani în Europa, ceva mai tardiv în România, la o vârstă medie de aproximativ 5 ani. Când FC este diagnosticată la adulți, tabloul clinic diferă de cel al copilului cu FC, prezentându-se ca o bronșiectazie cronică suprainfectată, cauzată cel mai frecvent de *Pseudomonas aeruginosa*, agentul microbial responsabil pentru mai mult de 90 % din evenimentele fatale. La un procent semnificativ dintre pacienții adulți se dezvoltă diabet zaharat insulino-necesar (DZIN) sau ciroza biliară multilobulară cu varice esofagiene și

hipertensiune portală [15]. Au fost raportate asocieri ale durerilor abdominale cronice și/sau recurente cu invaginația ileonului, boala ulceroasă, abscesele periapendiculare, pancreatita cronică, refluxul gastroesofagian, esofagita, colecistopatia sau cu episoade de obstrucție intestinală. Complicațiile acute ale FC sunt în principal pneumonia lobară și pneumotoraxul. Complicațiile inflamatorii cronice raportate includ vasculita și artrita [16].

Standardul de aur pentru diagnosticarea FC este testul sudorii. La un pacient cu tablou clinic sugestiv sau care are o anamneză de FC la alt membru al familiei, diagnosticul poate fi confirmat prin testul sudorii (test cantitativ de iontoforeză la pilocarpină) [17]. Se stimulează farmacologic transpirația localizată. Se măsoară cantitatea de sudorii (o probă adecvată conține mai mult de 75 mg pe hârtie de filtru sau mai mult de 15 ml în eprubete microscopice) și se determină concentrația sa de clor. Astfel, la pacienți cu tablou clinic sugestiv și antecedente familiale pozitive, o concentrație de clor mai mare de 60 mEq/l confirmă diagnosticul. Un rezultat de 40-60 mEq/l este sugestiv și poate fi corelat cu modificări radiologice (hiperinflație, îngroșarea pereților bronșici, zone de atelectazie, adenopatie hilară, bronșiectazii, dilatația arterei pulmonare și ventriculului drept) sau ale testelor ventilatorii respiratorii (hipoxemie, scăderea capacității vitale maxime și a raportului VEMS1/CV max, precum și o creștere a volumului rezidual și a raportului dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală) [18]. Există și pacienți cu formă atipică de boală, la care clorul din transpirație este mai mic de 50 mEq/l (probabil mai puțin de 1: 1000 pacienți cu FC), pentru care trebuie efectuată o analiză genetică (testarea mutațiilor pentru FC) [19]. Vârsta medie de supraviețuire a pacienților cu FC ce primesc îngrijiri medicale (conform Registrului Fundației pentru fibroză chistică - The CF Foundation Patient Registry) este de 47 de ani (pentru cei născuți după 2000), cu peste un deceniu mai mult decât ratele de supraviețuire din trecutul recent [20]. Insuficiența respiratorie este principala cauză de deces la pacienții cu FC, transplantul pulmonar fiind indicat în stadiul final al bolii. Noile progrese în terapia cu modulator CF și terapia genetică CF pot oferi speranța unei vieți normale pentru acești pacienți [21]. În prezent, aproximativ jumătate din totalul pacienților cu FC pot beneficia de terapie

personalizată cu ajutorul modulatorilor, substanțe ce restaurează sau ameliorează funcționalitatea și stabilitatea genei CFTR [22]. Pentru tratamentul pacienților cu mutație delta F 508, în octombrie 2019 FDA a aprobat Trikafta, adresată pacienților de peste 12 ani. Studiile au demonstrat că Trikafta îmbunătățește semnificativ funcția pulmonară și indicele de masă corporală, îmbunătățește nivelul clorului secretat în sudoare și scade numărul exacerbărilor pulmonare. Efectele adverse reclamate au fost: eritemul, creșterea nivelului seric al transaminazelor și bilirubinei, simptome pseudogripale (cefalee, rinoree, diaree, rinită) și cataractă [23]. Terapia genică este așteptată să rezolve cu succes tratamentul fibrozei chistice, aflându-se în curs de dezvoltare (în etapă avansată) mai multe terapii inovatoare care oferă speranță pentru o viață mai lungă și mai bună pentru acești pacienți. Se așteaptă ca pacienții născuți în zilele noastre să atingă decada a 6 a de viață [24].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui tânăr în vârstă de 23 de ani din mediul urban, care s-a prezentat pentru prima dată la Policlinica Studentească din Craiova la data de 3 octombrie 2019 pentru luarea în evidență specială. Fără existența unor antecedente familiale cunoscute, am reținut din antecedentele personale patologice un scor Apgar de 8 la naștere și hipoxia neonatală manifestată prin detresă respiratorie, tulburări neurologice și vărsături ”în zaț de cafea”, pentru care a necesitat o spitalizare prelungită și tratament de specialitate adecvat. În perioada de sugar au apărut primele manifestări digestive: scaune diareice cu conținut gras și alimente nedigerate, asociate cu dureri abdominale intense, care au fost interpretate ca enterocolite acute sau colite de fermentație și tratate simptomatic, cu evoluție nefavorabilă. Stagnarea ponderală și sechelele de rahitism au fost interpretate ca deficit de asimilare constituțional. La vârsta de 9 ani, s-a instalat o tuse seacă, care s-a accentuat treptat, căpătând caracter productiv după aproximativ 6 luni, trezind bolnavul din somn prin asocierea dispneei progresive. Tratamentul antihistaminic recomandat la etichetarea ca tuse alergică nu a avut rezultatul scontat. În plus, tabloul clinic s-a agravat prin intensificarea acuzelor digestive și apariția encoprezisului cu emisie

involuntară de materii fecale. Au apărut artralgiile la nivelul gleznelor și genunchilor.

La vârsta de 11 ani, cu ocazia spitalizării pentru investigații suplimentare, a apărut suspiciunea unei tuberculoze pulmonare (susținută de o imagine cavitătară subclaviculară dreaptă pe radiografia pulmonară), diagnostic infirmat de testul IDR negativ la PPD și examenul computer tomograf. Acesta din urmă a revelat bronșiectazii cilindrice și chistice bilaterale. A apărut pentru prima dată suspiciunea de fibroză chistică. Diagnosticul a fost confirmat de valoarea de 123 mEq/l a concentrației de clor din sudoare. Pacientul a fost transferat la Centrul Național de Mucoviscidoză din Timișoara, fiind diagnosticat cu FC (în 24.01.2012) prin testul sudorii cu rezultat pozitiv (NaCl = 116mmol/l) și testul genetic homozigot delta F 508/delta F508.

Diagnosticul clinic complet la acea dată era: Fibroză chistică - formă clinică completă, în exacerbare respiratorie și infecție cu *Pseudomonas Aeruginosa* și *Stafilococ aureus*, complicată cu: Bronșiectazii secundare, Disfuncție ventilatorie severă, Infecție respiratorie cronică cu *Pseudomonas* și *Stafilococ aureus*, Hepatopatie cronică, Insuficiență pancreatică exocrină, Hipocalemie, Hipovitaminoză D, Inflamație cronică (Hiperproteinemie, Hiper-gama-globulinemie IgG), Deficit ponderal, Sindrom de malabsorbție, Polipoză nazală. Boala a evoluat paralel cu înaintarea în vârstă, asociindu-se alte complicații: diabetul zaharat insulino-necesar, osteoporoza secundară, hepatopatia cronică, sindromul de obstrucție intestinală distală, artrita cronică inflamatorie, insuficiența respiratorie cronică pentru care utilizează oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu.

La prezentarea în Cabinetul Medical Studentesc, pacientul fără acuze, avea o stare generală satisfăcătoare, fiind subponderal (H=178 cm, G=47 kg), orientat temporo-spațial, afebril, cu tegumente și mucoase ușor palide, hipocratism digital, țesut adipos slab reprezentat, stern în carenă, murmur vezicular diminuat ușor bilateral, rare raluri bronșice diseminate pe ambele arii pulmonare, TA=120/80 mmHg, AV=90 b/min, zgomote cardiace ritmice, abdomenul mobil cu respirație, sensibil difuz la palpare, tranzit intestinal prezent. Ficat palpabil la rebordul costal, cu suprafață netedă, splina nepalpabilă, rinichi nepalpabili, diureză prezentă, ROT prezente egale, bilateral. Fără semne

de iritație meningeală. Starea pacientului a fost mult îmbunătățită prin introducerea în tratamentul de fond a enzimelor pancreatice, prin asigurarea unui suport hidric și nutrițional mai bun, prin adoptarea unei scheme zilnice de kineziterapie, prin tratament antimicrobian oral și monitorizarea permanentă într-un centru de specialitate.

Un nou episod de suprainfecție cu *Pseudomonas* a apărut în aprilie 2021, necesitând asistență medicală de urgență. Dispneea de repaus și astenia fizică marcată au fost motivele prezentării la medic. La examenul obiectiv au fost remarcate: starea generală alterată, indicele de masă corporală redus, cianoza tegumentelor și a mucoaselor, emfizemul subcutanat al regiunii cervicale, murmurul vezicular diminuat și ralurile subcrepitante diseminate pe ambele arii pulmonare. Tabloul biologic a indicat un sindrom inflamator important. Radiografia pulmonară efectuată în UPU a evidențiat fibroză pulmonară difuză, bule de emfizem vizibile pe ambele arii pulmonare și pneumomediastin, motiv pentru care a fost internat în Clinica de Pneumologie, unde a urmat tratament antibiotic injectabil și tratament suportiv. Pacientul a fost externat după 16 zile de spitalizare, cu recomandări de oxigenoterapie la domiciliu, terapie inhalatorie cu polimixină, alfa-dornază, bronhodilatatoare de lungă durată și corticoizi inhalatori, antibioterapie orală, enzime pancreatice, mucolitice, probiotice, hepatoprotectoare, acid ursodeoxicolic și vitaminoterapie.

Evoluția a fost favorabilă pe termen scurt, dar astenia marcată și lipsa de ameliorare a funcției pulmonare și a statusului nutrițional au determinat familia să solicite consult într-o clinică din Anglia, pentru tratament cu Kaftrio și Kalydeca. Tratamentul actual este unul complex și cuprinde: bronhodilatatoare și corticoizi inhalatori, alfa dornaza, expectorante, antibioterapie inhalatorie, enzime pancreatice, vitamine, hepatoprotectoare, acizi biliari, kineziterapie și terapia modulatorie a CTFR. Bursa de studiu obținută de acest student îi asigură și accesul gratuit la cel mai eficient tratament existent la această oră, care conform studiilor a adus o îmbunătățire a vieții la peste 90 % dintre pacienții care l-au primit. Evoluția pacientului sub tratament este cu adevărat spectaculoasă, permițându-i o viață de student normală, fără suprainfecții sau exacerbări frecvente. Între timp, eforturile extraordinare făcute în România, de către medici și

pacienții cu FC, au condus la includerea Kaftrio pe lista medicamentelor compensate, la 25 martie 2022, ceea ce reprezintă un eveniment major, o șansă uriașă la o viață normală pentru circa 600 de copii și tineri români.

Discuții

Există mai multe motive pentru care un diagnostic de FC este pus cu întârziere [25]. Cel mai precoce semn al bolii este reprezentat de ileusul meconial produs de obstrucția ileonului prin meconiul vâscos [26]. Steatoreea neînsoțită de celelalte semne ale FC poate fi ușor atribuită dietei deficitare, infecțiilor intestinale sau inflamației mucoasei intestinale [27]. La un pacient fără antecedente familiale de FC, cu un apetit normal și creștere în greutate, un asemenea diagnostic nu este, de obicei, luat în calcul. În schimb, la sugarii fără ileus meconial, dar care prezintă o întârziere în greutate în primele luni de viață, asociată cu steatoree persistentă și durere abdominală, părinții și medicul de familie ar trebui să extindă investigațiile, căci FC, deși o boală foarte rară, este totuși una dintre cele mai frecvente cauze de malabsorbție [28].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu FC prezintă simptome respiratorii precum, tusea cronică și wheezing-ul, care sunt greu suportabile și trezesc copilul din somn [29]. Polipoza nazală și sinuzita cronică sunt tratate adesea ca boli de sine stătătoare, dar asemenea tablou clinic ridică și suspiciune de FC la un copil subponderal, care acuză dureri abdominale frecvente, cu scaune diareice. [30]. Pe măsură ce boala avansează apar retracții intercostale, deformarea toracelui, folosirea mușchilor accesori respiratori, modificări ale fanerelor, mucoaselor și tegumentului. Infecțiile respiratorii reprezintă o complicație frecventă în evoluția acestei boli. *Staphylococcus aureus* este agentul patogen cel mai frecvent izolat din căile respiratorii la sugarul și copilul mic cu FC. La adolescenți și adulți se remarcă prin frecvență *Pseudomonas aeruginosa*, o variantă mucoidă a acestuia [31]. În cazul pacientului nostru, în momentul diagnosticării FC, examenul bacteriologic al sputei a evidențiat prezența *Staphylococcus aureus*, pentru care a primit antibioterapie pe cale sistemică.

Diagnosticul de FC este stabilit uzual la pacienții cu suspiciunea de FC prin detectarea a două valori

anormale ale clorului la testul sudorii [32]. O concentrație mai mare de 60 mmol/L la două evaluări diferite poate determina diagnosticul corect [33]. La vârsta de 11 ani a pacientului, când a fost stabilit diagnosticul, testul sudorii a evidențiat o valoare de 123 mEq/l a concentrației de clor în transpirație. Testarea genetică moleculară abordează panelul de mutații CFTR care include cele mai comune variante patogene, urmată de secvențierea extinsă a genei CFTR și evaluarea mutațiilor sau delețiilor [34]. Testarea genetică efectuată în Centrul Național de Mucoviscidoză din Timișoara a pus în evidență statusul de homozigot pentru mutația DF 508, asociată cu un prognostic rezervat.

Modificările imagistice ale parenchimului pulmonar reprezentate de hipertransparența pulmonară, îngroșarea și fibrozarea pereților bronșici, consolidările recurente, bronșiectaziile cilindrice sau chistice și multiplele abcese mici dezvoltate în pereții bronhiolari sunt evidențiate curent prin radiografiile pulmonare, dar mai ales prin efectuarea computer tomografiei toracice [35]. CT toracică realizată la 6 ani de la stabilirea diagnosticului a evidențiat un tablou complet de FC: bronșiectazii cilindrice și saculare, cu îngroșări interstițiale și parietale, localizate la nivelul ambelor arii pulmonare, predominant în lobi superiori. La acest nivel au fost descrise bule de emfizem cu diametrul maxim de 35/25 mm în plămânul drept și 18/16 mm în plămânul stâng. În segmentele bazale s-au identificat noduli centro-lobulari bilateral, precum și adenopatii mediastinale cu diametru cu 21/13 mm. Spirometria, realizată după vârsta de 6 ani, poate evidenția modificări ale funcției ventilatorii pulmonare, concretizată prin valori scăzute ale volumului expirator maxim în prima secundă a expirului (FEV1) și ale capacității vitale [36]. În momentul diagnosticului spirometria a decelat o disfuncție ventilatorie obstructivă moderată, cu sindrom obstructiv distal, cu scăderea FEV1 cu 41%. Examenul ORL poate releva rinofaringita acută, amigdalita acută sau cronică, polipoză nazală, otita acută, rino-adenoidita acută sau cronică și rinosinuzita acută sau cronică [30], toate aceste manifestări s-au regăsit și în tabloul clinic al pacientului prezentat. Insuficiența secretorie pancreatică poate fi evidențiată prin modificările decelate la examenul biochimic al scaunului pacienților, care evidențiază prezența

picăturilor de grăsime nedigerată, a fragmentelor de fibre musculare și a amidonului nedigerat, precum și a valorilor scăzute ale elastazei pancreatice fecale [37], investigații care au fost omise în cazul pacientului nostru, până tardiv în evoluția bolii. Echografia abdominală evidențiază la pacienții cu FC: hepatomegalie, modificări ale ecogenității și structurii hepatice, iar în stadiile avansate chiar hipertrofia lobului caudat, modificări ale conturului hepatic, creșterea diametrului venei porte, splenomegalia și dilatația venei splenice [38]. Prima echografie efectuată la vârsta de 11 ani a evidențiat: ficat de dimensiuni normale, cu ecogenitate ușor crescută, structură discret neomogenă și contur regulat, pancreas de mici dimensiuni, cu structură neomogenă difuz și canal Wirsung vizualizabil pe o distanță de peste 20 mm. Examenul endocrinologic poate confirma prezența: hipotrofiei posturale, osteopeniei, menarhei întârziate și respectiv infantilismului genital la băieți [39]. Sechelele de rahitism ale pacientului nostru au fost evidențiate încă de la primele prezentări la Clinica de Pediatrie. Caracterul multisistemic al FC necesită o abordare multidisciplinară a problemelor pacienților cu această patologie, în vederea diagnosticării precoce și îndrumării tratamentului adecvat, care va atenua și îmbunătăți calitatea vieții și va crește speranța de viață a acestora [40].

Concluzii

Deși marea majoritate a cazurilor de FC sunt diagnosticate precoce prin screening neonatal sau tablou clinico-biologic sugestiv, există și situații excepționale, când datorită unor manifestări clinice atipice sau a unui tablou clinico-biologic incomplet, diagnosticul este pus cu întârziere, chiar și la vârsta de 11 ani în cazul prezentat. Cu cât această boală este mai precoce diagnosticată și tratată, cu atât șansele la o viață normală și o durată de viață prelungită sunt mai mari.

Înființarea Centrelor Regionale de FC în România prin Ordinul MS 247 din 2006, reprezintă o oportunitate extraordinară pentru a crește calitatea vieții acestor pacienți și desigur, a familiilor lor. Boala este stabilizată și apariția unor noi complicații este astfel evitată, prin efortul unei echipe multidisciplinare de specialiști.

References

1. National Organisation for Rare Disorders/NORD. Cystic Fibrosis - Symptoms, Causes, Treatment. Last update 25.06.2020. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cystic-fibrosis/> Assessed on: 15.03.2023.
2. Yu E; Sandeep Sharma. Cystic Fibrosis. StatPearls [Internet]. Last Update: August 8, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>. Assessed on: 15.03.2023.
3. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. 2021; 4(3): 220–232.
4. Ehre C, Ridley C, Thornton DJ. Cystic fibrosis: an inherited disease affecting mucin-producing organs. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:136-45.
5. Naehrlich L, Bagheri-Behrouzi A. German CF quality assurance group. Misdiagnosis of cystic fibrosis: experience from Germany. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):68-739.
6. Gallati S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. *Appl Clin Genet.* 2014 Jul 10;7:133-46.
7. Liou T. Cystic fibrosis – *Orphanet*. Last update: **October 2020**. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=586. Assessed on: 15.03.2023.
8. National Program of Cystic Fibrosis. “Marius Nasta Institute of Pneumology”, Bucharest, 2018. Available from: www.marius-nasta.ro/A_National_Program_of_Health/Cystic_Fibrosis. Assessed on: 15.03.2023.
9. Cystic Fibrosis Foundation. Types of CFTR Mutations. Available from <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations>. Assessed on: 27.03.2023.
10. Tsui LC, Dorfman R. The cystic fibrosis gene: a molecular genetic perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(2):a009472.
11. CF Foundation. CF Genetics: The Basics-Cystic Fibrosis Foundation. Available from: <https://www.cff.org/intro-cf/cf-genetics-basics>. Assessed on: 15.03.2023
12. Kreda SM, Davis CW, Rose MC. CFTR, mucins, and mucus obstruction in cystic fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(9):a009589.
13. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010; 363(23):2233-47.
14. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(4): 333-42; quiz e30-1.
15. Sherwood JS, Ullal J, Kutney K, Hughan KS. Cystic fibrosis related liver disease and endocrine considerations. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;27:100283.
16. Schäfer, J, Griese M, Chandrasekaran R *et al.* Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18:79. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0630-8>. Assessed on: 15.03.2023
17. Schmidt H, Sharma G. Sweat Testing. StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547728/>. Assessed on: 15.03.2023.
18. LeGrys VA, Briscoe D, McColley SA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Sweat Testing: Specimen Collection and Quantitative. Available from: https://clsi.org/media/3024/c34ed4_sample.pdf. Assessed on: 15.03.2023.
19. Cystic Fibrosis Foundation, Sweat Test, Available from: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Sweat-Test/>. Assessed on 27.03.2023
20. Popa I. Asociatia Romana de Fibroza Chistica. Available from: <http://www.armv.ro/>. Assessed on: 15.03.2023.
21. Allen L, Allen L, Carr SB *et al.* Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun.* 2023;14: 693. Available from <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36244-2>. Assessed on: 15.03.2023.
22. Shelby ES, Nedelea FM, Huseyinoglu T, Cocos R, Badina M, Sporea C, Padure L, Mirea A. Terapii inovative în boala genetică: Fibroza chistică. *Romanian Journal of Pediatrics,* 2021; 70(1):16-20.
23. Comegna M, Terlizzi V, Salvatore D, Colangelo C, Di Lullo AM, Zollo I, Taccetti G, Castaldo G, Amato F. Elexcaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy for Cystic Fibrosis Patients with The F508del/Unknown Genotype. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(7):828.
24. Sui H, Xu X, Su Y, Gong Z, Yao M, Liu X, Zhang T, Jiang Z, Bai T, Wang J, Zhang J, Xu C, Luo M. Gene therapy for cystic fibrosis: Challenges and prospects. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1015926.
25. Cystic Fibrosis: late diagnosis. Factsheet, August 2020. Available at: cysticfibrosis.org.uk/publications, Assessed on 27.03.2023
26. Waldhausen JHT, Richards M. Meconium Ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31(2):121-126.
27. De Lisle RC, Borowitz D. The cystic fibrosis intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(9):a009753.
28. Lahiri T, Sullivan JS, Sartorelli KH, Murphy JJ. Delayed Presentation of Meconium Ileus in an Infant With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20193717
29. McColley SA, Ren CL, Schechter MS, Regelman WE, Pasta DJ, Konstan MW; Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for onset of persistent respiratory symptoms in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47(10):966-72.
30. Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher OB, Migliavacca Rde O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015; 41(1):65-76.
31. Silva Filho LV, Ferreira daSF, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, Ribeiro JD. Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol.* 2013; 39(4):495-512.
32. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *The Journal of Pediatrics,* 2017; 181:S4–S15. e1. Available on: www.jpeds.com. Assessed on: 15.03.2023
33. Raina MA, Khan MS, Malik SA, Raina ABH, Makhdoomi MJ, Bhat JI, Mudassar S. Assessment of Correlation between Sweat Chloride Levels and Clinical Features of Cystic Fibrosis Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research,* 2016; 10(12): BC01-BC06.

34. Deignan JL, Astbury C, Cutting GR, Del Gaudio D, Gregg AR, Grody WW, Monaghan KG, Richards S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020; 22(8):1288-1295.
35. Ledda RE, Balbi M, Milone F, Ciuni A, Silva M, Sverzellati N, Milanese G. Imaging in non-cystic fibrosis bronchiectasis and current limitations. *BJR Open.* 2021; 3(1):20210026
36. Wagener JS, Elkin EP, Pasta DJ, Schechter MS, Konstan MW, Morgan WJ; Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Pulmonary function outcomes for assessing cystic fibrosis care. *J Cyst Fibros.* 2015; 14(3):376-83.
37. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(8):1220-1228.e4.
38. Gillespie CD, O'Reilly MK, Allen GN, McDermott S, Chan VO, Ridge CA. Imaging the Abdominal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Int J Hepatol.* 2017; 2017:5128760.
39. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(4):699-708.
40. Biciușcă V, Petrescu IO, Singer CE, Oancea AG, Petrescu AM, Stan IS, Durand P, Taisescu CI, Dumitrescu D, Dobrescu MA, Udriștoiu I, Tudorașcu DR, Petrescu F. Multidisciplinary approach to patients with manifestations and pulmonary complications of cystic fibrosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2020; 61(2):397-406