

MIGRENĂ INDUSĂ DE TUSE LA UN PACIENT CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Dr. Svetlana Șciuca, Dr. Oxana Turcu

Catedra Pediatrie Rezidențiat, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

În prezent durata medie de viață la pacienții cu fibroză chistică (FC) a crescut semnificativ datorită stabilirii precoce a diagnosticului și asistenței medicale adaptate. Implementarea în Moldova a programelor terapeutice complexe pentru pacienții cu FC a dus la creșterea numărului de pacienți cu FC adulți. Concomitent cu creșterea duratei de viață a bolnavilor cu FC, se dezvoltă complicații tardive severe care cer o adaptare riguroasă a programului explorativ și terapeutic. În lucrare este prezentat cazul un adult cu FC, care la vârsta de 22 ani a prezentat simptome neurologice caracterizate prin cefalee severă, hemipareză, slăbiciuni generale marcate.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, tuse, migrenă, hemipareză, *Ps.aeruginosa*

ACTUALITATE

Fibroza chistică este una dintre cele mai frecvente patologii ereditare severe cu transmitere autosomal recesivă a populației caucaziene. Incidența FC variază semnificativ în diferite regiuni geografice, pentru Europa constituind 1 la 2500 nou-născuți vii (3,7). Fiecare al 20-lea european este purtător sănătos al uneia sau mai multor mutații pe gena FC (2,5,7,8).

FC este o anomalie genetică în care defectul în transportul transmembranar al cloridelor provoacă deshidratarea secrețiilor glandelor exocrine. În rezultat crește vâscozitatea mucusului din arborele bronșic, din ducturile pancreatice (2,5,7,8).

Hipervâscozitatea secrețiilor din FC se transpune într-o maladie multisistemică care implică sistemul digestiv, glandele sudoripare, sistemul reproductiv, dar insuficiența pulmonară progresivă și în prezent este cauza majoră de morbiditate și mortalitate (2,8).

În prezent, prognosticul nefavorabil al maladiei, cu deces, nu mai caracterizează obligatoriu perioada copilăriei mici. Astfel un diagnostic corect precoce, din perioada sugarului și tratamentul complex adecvat oferă bolnavilor cu FC o perspectivă și o calitate bună a vieții (1,2,5,7).

Creșterea semnificativă a numărului de bolnavi adulți de FC a ridicat problema complicațiilor tardive ale sistemelor afectate: insuficiența cardio-respiratorie, ciroza hepatică, diabetul zaharat, infertilitatea (1,5,6,7).

Manifestarea dominantă și cea mai gravă, la toate etapele de vârstă a pacienților cu FC, este afectarea sistemului bronhopulmonar, caracterizat printr-o evoluție cronică progresivă. Într-un stadiu mai avansat de boală, deformarea peretelui bronșic devine ireversibilă cu dezvoltarea bronșiectaziilor și a chisturilor bronșice. Aceste modificări creează condiții favorabile pentru colonizarea cu germeni patologici cu *Ps.aeruginosa* (2,5,7,8) și alte bacterii gramnegative cu polirezistență față de remediile antibacteriene.

În stadiile finale ale maladiei progresează insuficiența respiratorie, hipertensiunea pulmonară cu dezvoltarea cordului pulmonar (1,5,6,7,8).

Cu progresarea procesului maladiiv pulmonar tusea devine un simptom universal pentru acești pacienți, iar accesele de tuse sunt o verigă importantă în patogenia diferitelor complicații ale FC (1,2,4,5,7). O manifestare recent descrisă la cazuri unice de pacienți cu FC adulți, care prezintă paroxisme

Adresa de corespondență:

Dr. Svetlana Șciuca, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova

severe de tuse, este simptomatică neurologică de migrenă cu hemiplegie. Deși sincopel post-acces de tuse sunt bine cunoscute, fiind asociate cu cefalee și paralizii, nu au fost raportate mecanisme responsabile de dezvoltarea migrenei (3,4).

Funcțiile intelectuale și cognitive la pacienții cu FC sunt păstrate. Conform rapoartelor de specialitate, 35% din tinerii adulți cu FC sunt implicați în câmpul de muncă, iar 90% au studii superioare terminate (3,4).

Conform datelor Clinicii de Pneumologie, la evidență sunt 60 de pacienți cu FC, dintre care 10 sunt adulți (18-23 ani). Programul de supraveghere medicală specializată prevede evaluarea sistematică a evoluției bolii și adaptarea tratamentului conform particularităților clinico-explorative ale statutului somatic al pacientului.

Prezentăm un caz clinic al unui pacient matur cu FC, care a raportat acuze și simptome neurologice similare celor descrise în literatură cu diagnosticul migrenă hemiplegică post-acces de tuse.

CAZ CLINIC

Pacientul O., sex masculin, an 1988 (22 ani) este supraviețuit de la vârsta de 3 luni, când a fost primar diagnosticat cu FC forma mixtă, evoluție severă prin tabloul clinic caracteristic (diaree cronică cu steatoree, eșecul creșterii, infecții respiratorii frecvente), prin valorile crescute ale testului sudorii (123 mmol/l; 129 mmol/l) și examenul genetic (identificarea mutației F508del în stare heterozigotă). Deși diagnosticat precoce, pacientul nu a beneficiat de programul terapeutic complex sistematic. Lipsa continuității terapeutice a condus la dezvoltarea complicațiilor pulmonare (infecție cronică cu *Ps.aeruginosa*, *S.aureus*, bronșiectazii extinse, cord pulmonar) de la etape precoce ale maladiei. Actualmente, pacientul prezintă tuse cronică zilnică cu expectorații muco-purulente în cantitate mare, mai accentuată matinal, periodic cu prezența striurilor de sânge, dispnee la efort fizic mic. Statutul nutrițional al pacientului este păstrat în prezența terapiei de substituție cu enzime pancreatice. Ca urmare a acutizărilor frecvente ale procesului patologic bronhopulmonar, la începutul anului 2009 paroxismele de tuse au devenit mai frecvente și mai pronunțate, fiind neglijate de pacient. La scurt interval de timp de la progresia maladiei, pacientul a relatat debutul simptomatologiei neurologice manifestată prin slăbiciuni generale marcate, până la imposibilitatea de a se mișca, parestezii ale membrilor, orbire tranzitorie. Crizele descrise erau precedate de o aură cu greață, cefalee severă, pulsătilă și aveau o durată medie de 20-30 minute, perioadă

în care pacientul își păstra cunoștința, dar din cauza slăbiciunii generale accentuate, nu putea cere ajutor sau să se deplaseze. În aceste clipe, pacientul rămânea în poziție de genuflexiune.

La **examenul obiectiv** se constată constituție normostenică, statut nutrițional corespunzător normelor de vârstă, deformarea în carenă a cutiei toracice și hipocratism digital marcat. Percuția cutiei toracice pune în evidență sunet submat subscapular bilateral, iar auscultativ se determină respirație aspră, raluri umede de calibru diferit pe toată aria pulmonară, raluri crepitante la nivelul segmentelor bazale bilateral pe fond de respirație atenuată.

Studiul bacteriologic al sputei constată colonizarea cronică a arborelui bronșic cu *Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *Str. viridans* identificate în concentrații mult crescute.

Tomografia computerizată spiralată a pulmonilor a evidențiat deformarea și îngroșarea peretelui bronhiilor, cu prezența bronșiectaziilor multiple (cilindrice și sacciforme cu conținut tip chist de retenție); semne de bronșiolită (în straturile corticale structuri de tip Y și „tree in bud“) (Figura 1).

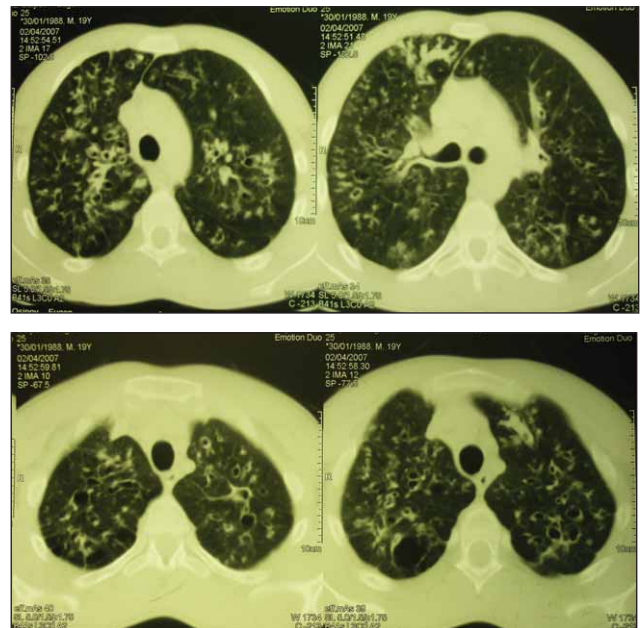


FIGURA 1. Tomografia computerizată spiralată a plămânilor a pacientului O.

Scintigrafia pulmonară cu Tc^{m99} a relevat dereglarea bruscă a perfuziei pulmonare în ambii pulmoni cu absența acesteia în zonele superioare și medii ale plămânului drept și cu reducerea contrastării în partea apicală și medie a plămânului stâng (Figura 2).

Examenul spirometric a pus în evidență dereglări ale ventilației pulmonare cu formă mixtă gr.III și tulburări severe de conductibilitate la nivelul bronhiilor de calibru diferit: FVC – 58,0%, FEV₁ –

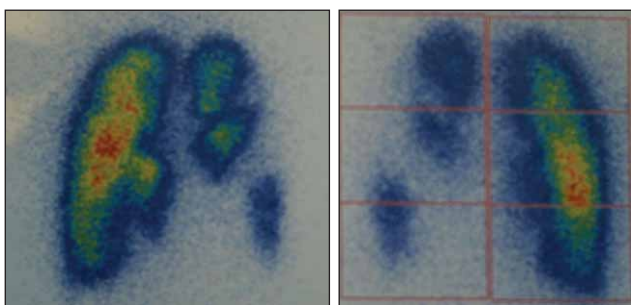


FIGURA 2. Scintigrafia pulmonară a pacientului O.

41,0%, IT – 59,0%, FEF₂₅₋₇₅ – 21,0%, PEF – 48,0%, MEF₇₅ – 25,0%, MEF₅₀ – 22,0%, MEF₂₅ – 23,0%.

La **examenul ECG** s-a determinat ritm sinusal neregulat, bradiaritmie, axa electrică verticală, bloc parțial de ramură dreaptă a fasciculului His, majorarea activității electrice a ventriculului drept, de-reglări de repolarizare a miocardului.

EcoCG a permis vizualizarea dilatării cavităților ambelor ventricule, insuficiența valvei tricuspide gr.I, hipertensiune pulmonară moderată.

Examinări neurologice mai specifice au fost indicate pentru a determina posibila cauză a simptomatologiei neurologice.

Tomografia computerizată a craniului nu a decelat modificări patologice cu implicare posibilă în dezvoltarea hemiparezelor.

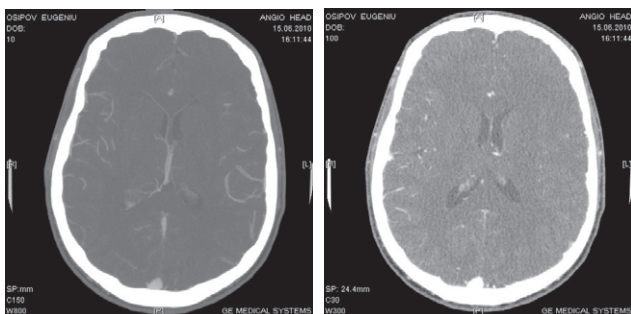


FIGURA 3. Tomografia computerizată a craniului pacientului O.

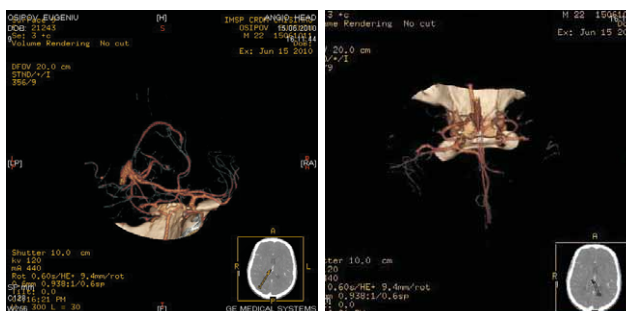


FIGURA 4. Angiografia vaselor craniene ale pacientului O.

Evaluarea bolnavului în secția specializată de pneumologie se efectuează la fiecare 3 luni, cu evaluarea statutului morbid și explorativ. Tratamentul este adaptat modificărilor determinate la fiecare internare.

CONCLUZIE

Fibroza chistică este o maladie multisistemică cronică cu evoluție severă progresivă. Simptomatologia neurologică la pacienții cu FC este puțin elucidată, în literatura de specialitate fiind descrise cazuri unice la pacienții adulți. Creșterea numărului de pacienți adulți cu FC necesită o nouă abordare a maladei și a complicațiilor tardive care se dezvoltă.

Cough induced migraine in a patient with cystic fibrosis

Svetlana Sciuca, Oxana Turcu

*State Medical and Pharmaceutical University, Pediatrics Department Residency
Chisinau, Republic of Moldavia*

ABSTRACT

Recent progress in diagnosis, medical treatment and health-care has prolonged life expectancy for patients with cystic fibrosis (CF) into adulthood. In fact, CF patients born in the 1990s are predicted to survive a median of more than 40 years. The implementation of adequate management in FC patients in Moldavia had helped to improve survival over 20 years old in those. The increase of life expectancy in CF patients leads to the development of severe late complications that require an adaptation of explorative and therapeutic management. This paper presents the case of a CF adult, aged 22 years with neurological symptoms characterized by severe headache, hemiparesis, marked general weakness.

Key words: cystic fibrosis, cough, migraine, hemiparesis, *Ps.aeruginosa*

INTRODUCTION

Cystic fibrosis is one of the most common severe hereditary diseases with autosomal recessive transmission of the Caucasian population. The incidence of CF varies greatly in different geographical regions, Europe accounted for 1 in 2500 new-born. One of 20 Europeans is a healthy carrier of one or more mutations in the CF gene (2,5,7,8).

CF is a genetic abnormality in which the defect in the transmembrane transport of chlorides causes dehydration of the exocrine glands' secretion. This results in increased mucus viscosity of bronchial tree of pancreatic ducts (2,5,7,8).

High viscosity of the secretions in CF determines a multisystemic disease involving digestive system, sweat glands, reproductive system and progressive pulmonary failure and is at this point the major cause of morbidity and mortality (2,8).

Currently, unfavorable prognosis of the disease, with death, not necessarily characterizes early childhood. Thus a correct diagnosis in early infant period and a complex treatment of patients with CF provides a proper perspective and a better quality of life (1,2,5,7).

A significant increase in the structure of adult CF patients emphasizes the importance of late complications of the affected systems: cardio-respiratory failure, liver cirrhosis, diabetes, infertility (1,5,6,7).

The most dominant and most severe manifestation in all life stages of patients with CF is the lung system damage, characterized by a chronic and progressive development. At a more advanced stage

of the disease the deformation of bronchial wall becomes irreversible and results in development of bronchiectasis and bronchial cysts. These changes create favorable conditions for pathological germs colonization of *Ps.aeruginosa* (2,5,7,8) and other multidrug resistant gram-negative bacteria.

In the final stages of the disease the respiratory failure and pulmonary hypertension progress with the development of pulmonary heart (1,5,6,7,8).

With the progression of the lung problems, the cough becomes a universal symptom for these patients and severe episodes of cough are an important link in the pathogenesis of various complications of CF (1,2,4,5,7). A recently described manifestation in single cases of adult patients with CF, who have severe paroxysms of coughing, is the neurological symptom migraine with hemiplegia. Although post-cough syncope is well known to be associated with headache and paralysis, the mechanisms responsible for the appearance of migraine have not been discovered (3,4).

Intellectual and cognitive functions in patients with CF are preserved. Specialized Reports show that 35% of young adults with CF are employed and 90% have completed higher education (3,4).

According to reports of State Medical and Pharmaceutical University, Clinic of Pediatric Pneumology there are 65 registered CF patients in Republic of Moldavia, of which 10 are adults (18-23 years). Specialized medical surveillance program provides systematic evaluation of disease evolution and adaptation of treatment according to the clinical and explorative peculiarities of the patient's somatic status.

We present a clinical case of a mature patient with CF who reported complaints and neurological symptoms similar to those diagnosed in the literature as post-cough hemiplegic migraine.

CLINICAL CASE

Pacient O., male, born 1988 (22 years) is observed from 3 months of age when he was diagnosed with CF mixed form, severe evolution with clinical features (chronic diarrhea with steatorrhea, growth failure, frequent respiratory infections), with high values of sweat test (123 mmol/l; 129 mmol/l) and genetic screening (identification of F508del mutation in heterozygous state). Although early diagnosed, the patient has not received systematic complex therapeutic program. Lack of therapeutic continuity led to the development of pulmonary complications (chronic infection with *Ps.aeruginosa*, *S.aureus*, expansive bronchiectasis, pulmonary heart) from early stages of disease. Currently the patient presents chronic daily cough with muco-purulent eliminations in large quantity, intensely in the morning, periodically with striae of blood, dyspnoea at low physical effort. Patient's nutritional status is supported by administering pancreatic enzyme replacement therapy. As a result of frequent exacerbations of the pulmonary pathologic process in early 2009, the paroxysms of cough became more frequent and more pronounced, being neglected by the patient. A short time after the disease's progression the patient reported the appearance of neurological symptoms manifested by marked general weakness, movement impossibility, numbness in legs and arms, transient blindness. The described episode were preceded by an aura with nausea, severe and pulsing headache and lasted for an average of 20-30 minutes, during which the patient retained consciousness, but because of general weakness increased, he could not move or ask for help. In these moments the patient remained in genuflexion.

Physical examination finds mesomorph body type, nutritional status according to age norms, deformation of the bottom rib and marked digital hippocratism. In chest percussion there is a dull subscapulary bilateral sound and auscultation determines breathing hard, moist rales of different caliber over the entire pulmonary area, crackles in the bilateral basal segments on the background of attenuated breathing sound.

Bacteriological study of sputum notes chronic colonization of the bronchial tree with *Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *Str.viridians*,

which were identified in high concentrations.

Spiral computed tomography of the lungs showed bronchial wall thickening and distortion with the presence of multiple dilations of the bronchi (cylindrical and sacciform type retention containing cysts), signs of bronchiolitis (Y-type and "tree in bud" structures in the cortical layers) (Figure 1).

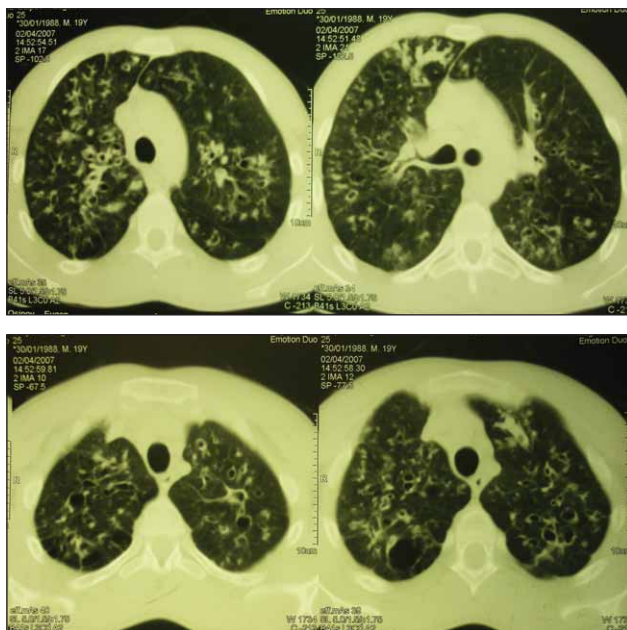


FIGURE 1. Spiral computed tomography of the lungs of patient O.

Pulmonary scintigraphy using Tc^{m99} showed a sudden disruption of the pulmonary perfusion in both lungs without its presence in the upper and middle areas of the right lung and a reduced contrast in the apical and middle parts of the left lung (Figure. 2).

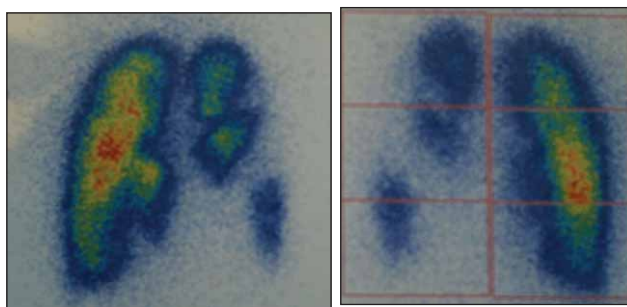


FIGURE 2. Pulmonary scintigraphy in patient O.

Spirographic examination revealed disorders of pulmonary ventilation mixed form of 3rd grade severe conductivity disturbances in the bronchi of different size: FVC – 58,0%, FEV₁ – 41,0%, IT – 59,0%, FEF₂₅₋₇₅ – 21,0%, PEF – 48,0%, MEF₇₅ – 25,0%, MEF₅₀ – 22,0%, MEF₂₅ – 23,0%.

ECG examination revealed an irregular sinus rhythm, bradyarrhythmia, electric vertical axis, partial block of the right branch of His bundle, increased right ventricular electrical activity, disorders of myocardial repolarization.

EcoCG examination allowed visualization of cavity expansion of both ventricles, tricuspid valve insufficiency of 1st degree, moderate pulmonary hypertension.

More specific neurological examinations were performed to determine the possible cause of neurological symptoms.

Computer tomography of the head with angiography revealed no pathological changes with possible involvement in the development of hemiparesis (Figure 3, 4).

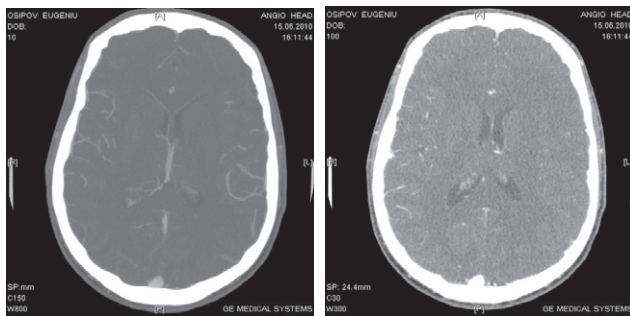


FIGURE 3. Spiral computed tomography of the head of patient O.



FIGURE 4. Head angiography of patient O.

The patient is being assessed in the Department of Pneumology every three months, with the assessment of the morbid and explorative statuses. The treatment is adapted to the changes determined at each inspection.

CONCLUSION

Cystic fibrosis is a multisystemic chronic disease with a severe progressive evolution. Neurological symptoms in patients with CF are elucidated less, in the specialized literature there are single cases described in adults. The increasing in number of adult patients with CF requires a new approach to this disease and the late complications that develop.

REFERENCES

1. **Gershman J, Mehta C** – Cystic fibrosis in adults: An overview for the internist. In: *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73(12): 1065-1074, 2006
2. **Hodson ME, Geddes DM** – Cystic Fibrosis. Second edition. In: Ed. Arnold, London, p. 477, 2000
3. **Rao DS et al.** – Cough-induced hemiplegic migraine with impaired consciousness in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*; 41(2): 171-176, 2006
4. **Stern RC, Horwitz SJ, Doershuk CF** – Neurologic symptoms during coughing paroxysms in cystic fibrosis. In: *J Pediatr.*, 112(6):909-12, 1988
5. **Yankaskas JR et al.** – Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. In: *Chest*, 125:1-39, 2004
6. **Yankaskas JR, Knowles MR** – Cystic Fibrosis in Adults. In: *Chest*, 342 (1):64-65, 2000
7. **Амелина ЕЛ, Черняк АВ, Черняев АЛ** – Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. В: Пульмонология; 11 (3):61-64, 2001
8. **Капанов НИ и соавт.** – Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации. Москва, 124 с., 2008