

## ASTMUL ÎN FIBROZA CHISTICĂ

**Asist. Univ. Dr. Marcela Daniela Ionescu, Prof. Dr. Mihaela Bălgrădean,  
Prof. Dr. Ioana-Alina Anca**

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

### REZUMAT

Fibroza chistică (FC) este cea mai comună afecțiune autozomal recesivă la populația caucaziană. Boala pulmonară se caracterizează prin afectarea clearance-ului mucociliar cu obstrucția căilor aeriene, infecție și inflamație cronică. Wheezingul este un simptom comun în FC, dar în unele cazuri este determinat de prezența concomitentă a astmului. Nu există un consens în cum definim astmul în fibroza chistică, dar diagnosticul se bazează în principal pe istoricul personal și familial de atopie al pacientului.

**Cuvinte cheie:** fibroză chistică, wheezing, astm, atopie

FC este o boală multisistemică complexă cauzată de defectele într-o singură genă. Este cea mai comună afecțiune autozomal recesivă la populația caucaziană, asociată cu moarte prematură. Manifestările pulmonare sunt responsabile pentru cea mai mare morbiditate și mortalitate. (1) Boala pulmonară din fibroza chistică debutează devreme în timpul vieții și se caracterizează prin afectarea clearance-ului mucociliar, cu obstrucția căilor aeriene, infecție și inflamație cronică. Infecția bacteriană cronică endobronșică a fost asociată cu un răspuns inflamator intens, neutrofilic care distruge căile aeriene, afectează mecanismele locale de apărare ale gazdei și facilitează infecțiile viitoare. Acest ciclu vicios al inflamației și infecției, cu distrugerea căilor aeriene, duce la apariția progresivă a bronșiectaziilor, retenție de aer, afectarea schimburilor gazoase și în final determină insuficiență respiratorie. (2,3)

Wheezingul este un simptom comun în FC și în timp ce la cei mai mulți pacienți este determinat de boala pulmonară subiacentă, în unele cazuri wheezingul este determinat de prezența concomitentă a astmului. Este dificil să determinăm care pacienți au combinație cu astmul și care au simptome asemănătoare astmului, determinate de inflamația plămânului din FC. (3,4)

Patogeneza obstrucției căilor aeriene și a wheezingului din FC invocă câteva mecanisme care se suprapun: edemul mucoasei căilor aeriene secundare infecției și inflamației cronice, obstrucția mecanică prin secreții vâscoase anormale, contractia musculaturii netede a căilor aeriene determinată de stimularea mediatorilor inflamației eliberați de organismul gazdei. (5)

Astmul este o afecțiune comună, dar diagnosticul de astm poate fi dificil de efectuat mai ales la preșcolari. Consensul Grupului Internațional de Astm Pediatric definește astmul ca episoade repetate de wheezing și/sau tuse într-un context clinic în care astmul are cea mai mare probabilitate și alte condiții rare au fost excluse. Această definiție este nefolositoare la pacienții cu FC. (6,7) Sunt folosite definiții variate, care au în comun reversibilitatea obstrucției căilor aeriene și inflamația cronică a acestora. Simptomele clasice ale astmului sunt wheezing, tuse, dispnee și presiune toracică. Pentru diagnosticul astmului sunt importante: istoricul, documentarea reversibilității obstrucției bronșice, alergii, testarea hiperreactivității bronșice, demonstrarea inflamației căilor aeriene când e posibil. (7)

Este destul de greu să definești astmul în FC, dar o încercare a fost efectuată într-un Studiu Epidemiologic efectuat în Canada și Statele Unite

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Marcela Daniela Ionescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: drmarcela.ionescu@gmail.com

(ESCF). Pacientul este raportat ca având astm concomitent dacă, în opinia medicului curant, astmul contribuie semnificativ la boala pulmonară a acestuia. Diagnosticul de astm este sugerat de următoarele: episoade de obstrucție acută de căi aeriene, reversibile la bronhodilatatoare (apărute mai ales sezonier); un istoric important de astm și/sau evidente de atopie (eczema sau febra fânului); evidențe de laborator de alergii cum ar fi eozinofilia sau creșterea IgE. Această definiție este acceptată, deși utilizarea IgE din ser și a eozinofiliei are valoare dacă aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) a fost exclusă. (4,6,7,8)

### CUM PUTEM DIAGNOSTICA ASTMUL ÎN FIBROZA CHISTICĂ?

Unele simptome au puțină relevanță pentru pacientul cu fibroza chistică. De exemplu, un istoric de wheezing este important, dar nespecific și cei mai mulți pacienți cu FC au tuse recurentă chiar dacă au sau nu astm. Probabil cei mai importanți indicatori sunt: un istoric familial de atopie (inclusiv astmul) și un istoric personal de eczemă și rinită alergică. Examenul clinic nu este de ajutor, hiperinflația este comună atât în astm, cât și în FC. (3,5,6) Semnele clinice precoce includ creșterea diametrului anteroposterior al toracelui, hipersonoritate generalizată, raluri crepitante groase difuze sau localizate. Cianoza este un semn tardiv.

### FUNCȚIA PULMONARĂ

Spirometria standard poate indica prezența obstrucției de căi aeriene. Nu diferențiază obstrucția determinată de un astm concomitent de cea determinată de boala pulmonară din FC. Măsurarea funcției căilor respiratorii mici, cum ar fi debitul expirator maxim la 25% din capacitatea vitală, nu este de ajutor deoarece tendința este la scădere la cei mai mulți pacienți și aceasta este relativ variabilă.

Măsurarea debitului expirator maxim de vârf (PEF) este adesea folosit, cu excepția fibrozei chistice, unde obstrucția interesează în principal căile aeriene mici și medii. Scăderea PEF este un semn tardiv. (2-6) Bodyplethismografia poate da informații suplimentare, inclusiv gradul de hiperinflație și rezistența căilor aeriene, dar nu este specifică astmului din fibroza chistică. (4,6)

### HIPERREACTIVITATEA BRONȘICĂ

Hiperreactivitatea bronșică (HRB) este comună la pacienții cu FC la orice vârstă. Testele de HRB

nu se fac de rutină în pediatrie. HRB la histamină sau methocolină este întâlnită la cel puțin 40% dintre pacienții cu FC. (4,9) Dacă HRB este măsurată în fibroza chistică utilizând teste de provocare, mulți pacienți manifestă perioade de creștere a reactivității bronșice, în special în timpul și imediat după, o exacerbare infecțioasă. (1,6,9) Hiperresponsivitatea căilor aeriene în fibroza chistică diferă în răspunsul la bronhospasmul indus de histamină, care este reversibil la ipratropium la pacienții care nu au astm, în timp ce ipratropiumul nu este eficient în reversibilitatea bronhospasmului indus de histamină la pacienții cu simptome concomitente de astm. Acest lucru sugerează că HRB la pacienții cu fibroză chistică este mediată vagal și este rezultatul afectării căilor aeriene datorate bolii pulmonare de bază. (10)

Răspunsul la stimuli indirecti cum ar fi soluția salină hipertona sau exercițiul fizic este diferit în fibroza chistică, deoarece pacienții prezintă de obicei bronhodilație după astfel de provocări. (10)

Testarea la efort are un rol important în evaluarea ambelor afecțiuni. Diferențele între răspunsul la efort fizic în ambele condiții sunt importante. În astm, după o perioadă tranzitorie normală de bronhodilație, apare progresiv bronhoconstricția și este maximă la 5-10 minute după oprirea efortului. Simptomele de obicei dispar între 15-30 de minute și funcția pulmonară revine la normal între 30-60 de minute. În fibroza chistică este o creștere marcată a debitului expirator maxim de vârf (PEF) în timpul exercițiu-lui, care este cu atât mai exagerată la cei cu boală pulmonară mai gravă. După efortul fizic, scăderea PEF este mai puțin extinsă decât în astm. Probabil principala cauză a acestor rezultate este instabilitatea căilor aeriene din fibroza chistică. (1,4,6,10,11)

Toți pacienții cu FC ar trebui testați pentru a vedea dacă spirometria se îmbunătățește după utilizarea unui bronhodilatator (ex. salbutamol, terbutalina sau ipratropium bromide) în aerosol sau nebulizări (11).

Răspunsul la bronhodilatatorii este recomandat pentru diagnosticul astmului, dar utilitatea lui în diagnosticul astmului în FC, este puțin evidentă. Motivul pentru aceasta este datorat gradului de variabilitate în măsurarea funcției pulmonare (care poate varia cu până la 15-20% spontan, inclusiv testele din aceeași zi). Pacienții cu fibroză chistică arată adesea un grad de răspuns la bronhodilatatorii chiar dacă au sau nu astm, dar cele mai multe studii nu au găsit o relație cu atopia. (4,6)

Hiperreactivitatea căilor aeriene în FC este de mult timp recunoscută și mulți pacienți cu FC au

wheezing. Acesta poate fi determinat de bronhospasm, edem al mucoasei și retenția de secreții în căile aeriene. Odată ce asprigiloza bronhopulmonară alergică și refluxul gastroesofagian au fost excluse, putem folosi medicație pentru aceasta. (4,6,11)

Pacienții cu fibroză chistică și astm concomitent, se manifestă cu simptome acute recurente de dispnee care răspunde impresionant la administrarea inhalatorie de  $\beta$ 2-agoniști și/sau corticosteroizi sistemici (8). Totuși mulți alții au un grad de reversibilitate la bronhodilatatori în absența unui răspuns clinic bun la tratamentul antiastmatic. În contrast cu cei cu astm, exercițiul nu induce bronhospasm și poate chiar cauza bronhodilatație la pacienții cu fibroză chistică care au răspuns la bronhodilatator, în absența astmului. (4,6,8-10)

## ATOPIA

IgE total în ser pot fi un ghid al statusului atopic al pacientului. Testele prick pozitive sau testele RAST din ser (radioallergosorbent tests) vor indica statusul atopic când alergenii comuni de tipul prafului de casă, câine, pisică, polenuri de ierburi și arbori, sunt testați. O reacție la *Aspergillus* nu denotă întotdeauna atopie și nu ar trebui să facă parte din screeningul atopic al fibrozei chistice. Prevalența atopiei în FC este în fapt, similară cu cea din populația non-fibroza chistică. (1-6) Este bine stabilit ca pacienții cu fibroză chistică atopici, au afectare pulmonară mult mai gravă.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

La pacienții cu FC și wheezing dificil de controlat, anumite condiții trebuie excluse și trebuie să facă parte din diagnosticul diferențial al astmului din fibroză chistică. Acestea pot să coexiste.

Traheo-bronhomalacia trebuie exclusă prin bronhoscopie cu bronhoscop flexibil. Importanța acestui diagnostic este că poate mima simptome de astm, dar se pot înrăutăți datorită relaxării musculaturii netede de către bronhodilatatorii.

Refluxul gastroesofagian este comun la sugarii cu FC, dar problemele persistă la mulți copii mari și adulți. Este bine stabilit ca refluxul este asociat cu bronhospasmul și wheezingul. Necesită studiu pH-metric pe 24 de ore pentru a confirma diagnosticul. (3,5)

Asprigiloza bronhopulmonară alergică trebuie exclusă, deși uneori diagnosticul este dificil. Cazurile clasice sunt simplu de diagnosticat. Totuși multe simptome și semne ale ABPA sunt comune și mimează boala pulmonară din FC. Consensusul Con-

ferinței Fundației de Fibroză chistică propune criteriile de diagnostic pentru ABPA, criteriile minime de diagnostic și recomandări de screening. (12,13)

Boala severă obstructivă a căilor respiratorii mici este dificil de definit cu precizie. Copiii cu wheezing greu de tratat și adesea spută cu expectorație minimă, deși plămânii sunt plini de secreții. Tomografia pulmonară de înaltă rezoluție (HRCT) poate fi utilă pentru pacientul care nu răspunde la tratamentul standard. Se evidențiază boala extinsă a căilor aeriene mici, manifestată prin retenția distală de aer, determinată de bronșiolita obliterantă fixă. (4,6,11,12).

## TRATAMENT

Mulți pacienți cu exacerbare în fibroza chistică au, de asemenea, și hiperreactivitate a căilor aeriene și se observă o îmbunătățire a funcției pulmonare la pacienții spitalizați care primesc nebulizări regulate cu salbutamol. Agoniștii  $\beta$ -adrenergici cresc frecvența bățăilor ciliare și pot afecta secreția de mucus (11,14,15). Terbutalina s-a observat că stimulează secreția de ioni de clor în lumen și pot crește hidratarea căilor aeriene (10). Teofilina crește clearance-ul mucociliar, contractilitatea diafragmatică, antrenează centrul respirator din sistemul nervos central și poate fi, de asemenea, antiinflamatorie, cel puțin în contextul astmului, la pacienții fără fibroză chistică. Unele studii arată că teofilina poate fi benefică în astmul din fibroză chistică. (10)

Corticosteroizii inflamatori (CSI) sunt în mare măsură prescriși în fibroza chistică, adesea fără prea multe justificări. La sugari se prescriu adesea înainte de diagnostic, deoarece simptomele lor sunt atribuite astmului. Un alt motiv pentru care CSI sunt prescriși pacienților cunoscuți cu fibroză chistică, este credința greșită că zgomotul descris de pacient sau familie este legat de bronhospasm și nu de secrețiile din căile respiratorii. Cei mai mulți cred că administrarea de CSI pentru scăderea inflamației din FC, nu este o strategie corectă. Prin urmare singura indicație de utilizare a lor în fibroză chistică este dacă pacientul are astm. (1,11,14)

Abordarea unui tratament în trepte a fost propus pentru astm de către toate ghidurile internaționale. La pacienții cu astm necontrolat trebuie luată în considerare o treaptă superioară de tratament. (7) La pacienții cu fibroză chistică și astm, tratamentul urmează progresia standard în trepte folosită în astmul bronșic: bronhodilatatori cu acțiune scurtă, corticosteroizi inhalatori,  $\beta$  agonisți cu durată lungă de acțiune, teofilina (care poate îmbunătăți clearance-ul mucociliar), antagoniști de receptori de

leukotriene (evidențe limitate în FC, pot scădea inflamația eozinofilică), steroizi orali. Răspunsul individual la tratamentul antiastmatic poate fi de ajutor în diagnosticul astmului asociat fibrozei chistice. (4,6, 10,14-16)

## CONCLUZII

Nu este un consens în definirea astmului din fibroza chistică. Suprapunerea între simptomele bolii pulmonare din fibroza chistică și cele din astm și faptul că ambele condiții sunt caracterizate de reactivitate bronșică, obstrucție variabilă a căilor respiratorii și exacerbări infecțioase, complică precizia diagnosticării astmului în fibroza chistică.

Factorii care susțin diagnosticul de astm în fibroza chistică sunt: istoricul de wheezing recurent, istoricul familial pozitiv de atopie, istoricul de atopie al pacientului (eczemă, febra fânului, alergii alimentare), teste prick cutanate și teste RAST din ser pozitive (cu excepția *Aspergillus*), valori crescute în ser ale IgE (cu excepția ABPA). Testarea

funcției pulmonare (spirometrie, reversibilitate la bronhodilatator, hiperreactivitatea bronșică), excluderea altor diagnostice (refluxul gastroesofagian, traheobronhomalacia, ABPA, bronșiolita obliterantă) și răspunsul la medicația antiastmatică, pot ajuta la diagnostic. (4,6,7)

Cu toate acestea, este încă dificil de determinat cine are FC și astm și cine are simptome asemănătoare astmului, de expir prelungit, wheezing și raluri crepitante cauzate de inflamația pulmonară de bază. O analiză a bazelor de date din America de Nord și Europa arată că etichetarea pacienților cu fibroză chistică și astm concomitent influențează prescripția de medicamente (4,6). Identificarea pacienților cu astm concomitent semnificativ este totuși importantă, deoarece pot beneficia de medicația specifică astmului, în special corticosteroizi inhalatori. (11)

Indiferent dacă wheezingul este datorat unui astm concomitent sau nu, tratamentul urmează progresia standard folosită în astm. Oricare ar fi terapia prescrisă de medic, aceasta trebuie continuată, numai dacă beneficiile sunt dovedite în mod obiectiv.