



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ SI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

***EFICIENTIZAREA MONITORIZĂRII
ÎN FIBROZA CHISTICĂ***
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DUMITRU MATEI

Student -doctorand:

COMĂNICI VALENTINA-DANIELA

ANUL 2021

CUPRINS

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ

1. Noțiuni introductive

- 1.1. Scurtă incursiune în istoricul fibrozei chistice
- 1.2. Fibroza chistică -context internațional și local
- 1.3. Epidemiologie
- 1.4. Genetică și Fiziopatologie
 - 1.4.1. Structura genei CFTR
 - 1.4.2. Clasificarea mutațiilor CFTR
 - 1.4.3. Noțiuni de fiziopatologie în FC
 - 1.4.4. Corelații genotip -fenotip
 - 1.4.5. Modularea multifactorială în FC

2. Aspecte diagnostice și clinice în fibroza chistică

- 2.1. Diagnosticul pacientului simptomatic
 - 2.1.1. Criterii de diagnostic
 - 2.1.2. Manifestări clinice
 - 2.1.3. Teste utilizate în diagnosticul fibrozei chistice
 - 2.1.3.1. Testul sudorii
 - 2.1.3.2. Testările fiziologice ale CFTR-ului (NPD/ICM)
 - 2.1.3.3. Testarea genetică în FC
- 2.2. Diagnosticul pacientului asimptomatic -metode de screening neonatal
- 2.3. Diagnosticul antenatal
- 2.4. Fenotipuri incomplete
 - 2.4.1. Alte boli legate de CFTR (CFTR -related disorders RD)
 - 2.4.2. Sindromul metabolic CFTR sau screening pozitiv de FC -diagnostic neconcludent
- 2.5. Diagnostic diferențial

3. Afectarea multiorganică din fibroza chistică

- 3.1. Afectarea pulmonară în FC
 - 3.1.1. Agenții patogeni implicați în infecțiile pulmonare din FC
 - 3.1.2. Exacerbările pulmonare
 - 3.1.3. Patologia neinfecțioasă asociată afectării respiratorii din FC
- 3.2. Afectarea căilor respiratorii superioare
- 3.3. Afectarea gastro-intestinală în FC
- 3.4. Afectarea hepatică din cadrul FC
- 3.5. Deficitul de insulină și diabetul din FC (CFRD)
- 3.6. Creștere și pubertate
- 3.7. Afectarea musculoscheletală din FC
- 3.8. Sindromul pseudo-Bartter
- 3.9. Afectarea renală din cadrul FC

4. Managementul pacientului cu fibroză chistică

- 4.1. Aprecierea statusului nutrițional și intervenția nutrițională
- 4.2. Managementul afectării pulmonare

- 4.2.1. Tehnici de recoltare și prelucrare a sputei; identificarea agenților patogeni
- 4.2.2. Promovarea clearance-ului muco-ciliar
- 4.2.3. Fizioterapia respiratorie
- 4.2.4. Profilaxia infecțiilor la pacientul cu FC
- 4.2.5. Managementul afectării pulmonare în stadiul incipient
- 4.2.6. Managementul afectării pulmonare din stadiul intermediar
- 4.2.7. Managementul afectării pulmonare din stadiu tardiv
- 4.2.8. Managementul exacerbărilor pulmonare
- 4.3. Managementul complicațiilor extra-pulmonare
- 4.4. Fibroza chistică în era modulatorilor -tratamentul adresat defectului CFTR
- 4.5. Monitorizarea pacientului cu fibroza chistică

II. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

1. Ipoteză de lucru și obiective generale
2. Metodologia generală a cercetării
3. STUDIUL 1: DEFICITUL DE VITAMINA D LA COPII CU FIBROZĂ CHISTICĂ - UN STUDIU PROSPECTIV AL PREVALENȚEI ȘI RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC
 - 3.1. Introducere
 - 3.2. Material și metode
 - 3.2.1. Designul studiului și lotul de pacienți
 - 3.2.2. Recoltarea probelor serologice și dozarea Vitaminei D
 - 3.2.3. Analiza statistica
 - 3.3. Rezultate
 - 3.4. Discuții
 - 3.5. Concluzii
4. Studiul 2: UTILITATEA SCORULUI PIP ÎN PREDICȚIA EPISOADELOR DE PANCREATITĂ ACUTĂ ÎNTR-UN LOT DE PACIENȚI PEDIATRICI CU FIBROZĂ CHISTICĂ
 - 4.1. Introducere
 - 4.2. Material și metode
 - 4.3. Rezultate
 - 4.4. Discuții
 - 4.5. Concluzii
 - 4.6. Prezentare de caz asociată studiului 2: Prevalența pancreatitei acute la copiii cu fibroză chistică și utilizarea scorului PIP în predicția acesteia.
5. Studiul 3: IMPACTUL INTEGRĂRII RECOMANDĂRILOR SCRISE COMPLEMENTAR CELOR VERBALE ÎN CADRUL VIZITEI ANUALE DE MONITORIZARE: STUDIU MONOCENTRIC PE O POPULAȚIE PEDIATRICĂ CU FIBROZĂ CHISTICĂ
 - 5.1. Introducere
 - 5.2. Material și metode
 - 5.3. Rezultate
 - 5.4. Discuții
 - 5.5. Concluzii

Bibliografie

Listă lucrări științifice Comănici Valentina-Daniela

Publicații în jurnale indexate ISI /BDI

1. Stan I, Bălănescu A, Codreanu I.F., Belivaca A.A., Ritivoiu M.E., Drăgoi M.M., Marinescu S.A., Ali C., **Comănici V.D.** 25(OH) Vitamin D deficiency in cystic fibrosis children – a prospective study on prevalence and treatment outcome. *Farmacia*, Vol 67, 3, 423-429, 2019, factor impact JCR 1,507/2017 <http://farmaciajournal.com/issue-articles/25oh-vitamin-d-deficiency-in-cystic-fibrosis-children-a-prospective-study-on-prevalence-and-treatment-outcome/>
2. **Comănici V.D.**, Codreanu I.F., Bălănescu A., Belivacă A.A., Stan I.V., Craiu M., Ritivoiu M.E., Matei D. Acute pancreatitis prevalence in children with cystic fibrosis and PIP score prediction applicability. *Romanian Journal of Medical Practice*, Vol XVI, 2 (77), 246-251, 2021, factor impact JCR https://rjmp.com.ro/articles/2021.2/RJMP_2021_2_Art-23.pdf

INTRODUCERE

Fibroza chistică (FC) este o boală prioritară datorită dificultăților de diagnostic pozitiv în lipsa screening-ului neonatal, datorită afectării multisistemice complexe, a costurilor extrem de ridicate de îngrijire și a complicațiilor ce se diagnostichează din ce în ce mai frecvent la acești pacienți în contextul creșterii mediane a vârstei de supraviețuire la nivel mondial[1–4].

Lucrarea de față are drept obiective principale elaborarea unui plan de monitorizare a pacientului cu fibroză chistică și elaborarea, implementarea și validarea unor recomandări ce vizează profilaxia infecțiilor respiratorii ce ar reprezenta instrumente utile în practica clinicianului pediatru dar și a medicului de familie. Obiectivele secundare sunt reprezentate de stabilirea prevalenței complicațiilor și a comorbidităților la pacienții cu fibroză chistică aflați în evidența centrului regional INSMC Alessandrescu Rusescu cu aplicarea unor măsuri de intervenție.

Institutul reprezintă locul ideal pentru realizarea acestor obiective întrucât există capacitate de diagnosticare a fibrozei chistice prin testul sudorii și testare genetică dar și capacitate de diagnosticare a comorbidităților prin specialiști instruiți în pediatrie, pneumologie pediatrică, imagistică, fizioterapie, laborator. În plus, se derulează programul național de sănătate 2.5.3. Un plus îl reprezintă prezența catedrelor de pediatrie și medicină de familie dar și programul de rezidențiat, informația medicală diseminându-se foarte ușor.

Dinamica în ceea ce privește monitorizarea și tratamentul în această boală este însă una extrem de rapidă iar multe țări au schimbat abordarea de diagnostic în favoarea diagnosticului precoce prin intermediul programelor naționale de screening neonatal, cel bazat pe simptomatologie fiind rezervat cazurilor ce au scăpat screening-ului neonatal sau prezintă manifestări atipice [4–7].

Întrucât diagnosticul se stabilește în prezent, în România, în baza simptomatologiei este important ca boala să fie recunoscută cât mai precoce, este important să cunoaștem care sunt complicațiile și cât de frecvent apar, este important să instruiem pacienții și familia în ceea ce privește profilaxia infecțiilor, este important să avem un plan de monitorizare a acestora pentru a oferi o îngrijire optimă [4, 5, 8].

PARTEA GENERALĂ

Deși este dificil de cuprins această boală, cu toate aspectele ei, am încercat să o prezint cât mai succint dar și cât mai complet în același timp, având în vedere faptul că planul de monitorizare trebuie să cuprindă cât mai multe aspecte ale bolii, astfel partea generală a lucrării cuprinde 4 capitole, structurate astfel:

Capitolul 1: oferă de la început o imagine de ansamblu a ceea înseamnă fibroza chistică, începând cu un scurt istoric, apoi prin plasarea bolii în context internațional dar și național ca apoi să intre în detaliile mai aride ale epidemiologiei, mecanismelor fiziopatologice dar și noțiunilor de genetică.

Capitolul 2: descrie aspectele diagnostice începând de la pacientul simptomatic, continuând cu particularitățile ce decurg în urma screening-ului neonatal fără a omite însă elementele de diagnostic antenatal păstrând însă un loc și pentru fenotipurile incomplete.

Capitolul 3: tratează afectare multiorganică din cadrul fibrozei chistice, pornind de la aspectele clasice ce completează triada diagnostică, afectarea respiratorie și digestivă și completând cu aspectele considerate mai rare, dar care își fac loc în tabloul bolii odată cu creșterea speranței de viață precum diabetul din cadrul fibrozei chistice, afectarea renală sau musculoscheletală.

Capitolul 4: tratează aspectele legate de managementul complex al bolii, punctând aspecte particulare de nutriție dar și managementul carențelor, elemente de profilaxie a infecțiilor respiratorii dar și tratamentul acestora grupat în funcție de gradul afectării, aspecte ce țin de abordarea afectării hepatice, a diabetului din cadrul fibrozei chistice, a afectării musculoscheletale, pubertate, renale. Capitolul se încheie cu noțiunile ce țin de monitorizarea pacientului cu fibroză chistică, atât anuală cât și trimestrială sau la nevoie, făcând trecerea către aspectele mai practice, și anume la partea de cercetare aplicată.

PARTEA SPECIALĂ

Pornind de la datele cunoscute din literatură în ceea ce privește afectarea complexă din cadrul bolii dar și utilitatea monitorizării acestor pacienți alături de considerații ce țin de riscul infecțios pulmonar lucrarea de față își propune să analizeze mai multe aspecte ale acestei afecțiuni.

Astfel, am optat pentru a aborda în partea specială mai multe studii:

- Primul studiu și-a dorit estimarea prevalenței deficitului de 25(OH) vitamina D dar și a răspunsul terapeutic la suplimentarea dozelor [9].
- Al doilea studiu și-a dorit estimarea prevalenței pancreatitei acute în cadrul populației de pacienți pediatrici cu aplicarea un scor de predictibilitate a acestora [10].
- Cel de-al treilea studiu dar și cel mai amplu prin baza de date complexă, introduce planul anual de monitorizare, recomandările pentru profilaxia infecțiilor ce constau în recomandări verbale și instrucțiuni scrise ce cuprind: riscul de contaminare cu PA, reguli de baza de profilaxie a infecțiilor și ghidul pentru întreținerea și dezinfectarea la domiciliu a echipamentului pentru pacienții cu fibroză chistică. Prin intermediul acestui studiu ne-am dorit evaluarea impactului recomandărilor scrise ce vizează măsuri generale de profilaxie a infecțiilor respiratorii în primul rând în ceea ce privește incidența exacerbărilor pulmonare.

Având în vedere faptul că studiile cu fost etapizate, la fel ca și crearea bazei de date, același lucru poate fi spus și în ceea ce privește alcătuirea loturilor de pacienți. Loturile de pacienți au fost reprezentate de către pacienții cu diagnostic stabilit de fibroză chistică conform ghidurilor în vigoare, aflați în evidența centrului regional INSMC Alessandrescu Rusescu.

Trebuie să luăm în considerare faptul că populația de pacienți pediatrici este una caracterizată de dinamism. Pe de o parte intră în evidență pacienți recent diagnosticați, pe de altă parte avem pacienți care împlinesc vârsta de 18 ani și sunt preluați în serviciile de adulți, fie se mută de la un centru la altul, atât în țară cât și în străinătate (mențin aceleași principii de deplasare și mișcare populațională ca și ceilalți cetățeni), fie au decedat. Populația noastră

de referință este cea de la nivelul anului 2016, și anume 68 de pacienți. Pentru fiecare studiu s-au aplicat criteriile de includere și excludere ce au trunchiat din lot, astfel:

- lotul studiului 1 – a cuprins pacienți cu vârste între 2-18 ani aflați în evidența clinicii în perioada 1 ianuarie 2016 – 1 ianuarie 2017; s-a luat în considerare această limită inferioară de 2 ani întrucât majoritatea erau alimentați aproape exclusiv cu formule de lapte sau primeau lapte fortificat și deci un aport suplimentar de vitamina D;
- lotul studiului 2 – a cuprins pacienți cu vârste între 3-18 ani aflați în evidența clinicii în perioada 2011-2016; s-a luat în considerare această limită inferioară întrucât studiile epidemiologice ce vizează pancreatita acută descriu în general 2 vârfuri, unul la vârsta de preșcolar iar altul la începutul adolescenței.
- lotul studiului 3 – a inclus pacienți care au intrat în evidența clinicii până în anul 2016, inclusiv și nu ieșit din evidență mai devreme de anul 2019.

Așa cum am precizat anterior criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de prezența unui diagnostic cert de fibroză chistică. În cadrul lotului de studiu, diagnosticul pacienților cu FC a fost stabilit conform ghidurilor, în baza simptomatologiei specifice, rezultat pozitiv al testului sudorii și /sau identificarea unor variante cauzatoare de boală la nivelul genei CFTR pe ambele alele.

Studiul 1

Introducere

Recomandările specifice pentru pacienții cu fibroză chistică subliniază importanța screening-ului anual pentru hipovitaminoză D prin dozarea 25(OH)vitaminei D precum și a suplimentării alimentației cu vitamina D3 indiferent de vârstă și sezon, alături de terapie de substituție enzimatică pancreatică (PERT) [5, 11, 12]. Se recomandă menținerea unui nivel minim al vitaminei D de 30 ng/mL (75nmol/L) la pacienții cu FC. Atingerea și menținerea acestui nivel este de multe ori dificilă, de aceea au fost propuse mai multe strategii de tratament [13, 14].

Plecând de la aceste date din literatură, studiul are drept obiectiv principal evaluarea prevalenței deficitului de 25(OH)vitamină D într-un lot de pacienți pediatrici diagnosticați cu fibroză chistică și a răspunsului terapeutic la suplimentarea cu vitamină D3. Obiectivul

secundar îl reprezintă evaluarea asocierii dintre nivelul seric al 25(OH)vitaminei D și anumite caracteristici clinice ale pacienților dar și cu complianța acestora la PERT.

Materiale și metode

Am implementat un studiu de cohortă prospectiv de tip “înainte-după”, ce a inclus 65 de copii diagnosticați cu fibroză chistică și aflați în urmărirea Centrului Regional de Fibroză Chistică din cadrul I.N.S.M.C. „Alessandrescu Rusescu”, București, ce au fost înrolați pentru un an de zile. Pentru fiecare pacient s-a efectuat examen clinic obiectiv complet. Pentru toți pacienții înrolați în studiu s-au înregistrat valorile indicilor antropometrici (greutate (kg), Z score – greutate, Talie (cm), Z score – talie, IMC (kg/mp), Z score- IMC). Pentru pacienții care au avut vârsta necesară unei bune complianțe în efectuarea corectă a spirometriei s-au notat și valorile FEV1 obținute, exprimate procentual. S-a notat și codificat în baza de date statusul complianței fiecărui pacient la terapia de substituție enzimatică. Totodată au fost preluate datele din dosarele pacienților înrolați cu privire la genotipul acestora.

Tuturor pacienților înrolați le-a fost determinat nivelul seric de 25(OH)vitamina D la una dintre vizitele programate în vederea reevaluării clinico-biologice, alături de alți parametri biologici conform cu protocoalele locale și internaționale [5, 11, 15], [11] Pentru a determina eficiența intervenției terapeutice, pacienții care la evaluarea inițială au avut deficit de vitamina D au fost reevaluați ulterior, după un interval de 6 luni, moment în care a fost reevaluată și aderența la PERT.

Rezultate

Din totalul de 65 de pacienți înrolați în studiu, 35 (53.8%) au fost băieți. Vârsta mediană în lotul de pacienți înrolați a fost de 8 ani (minim 2 ani – maxim 18 ani). Dintre aceștia 27 (41.5%) au fost homozigoți delta F508. Doar o treime din lotul de pacienți a putut să efectueze corect o spirometrie.

Prevalența deficitului de Vitamina D a fost de 61.6%, 6.2% dintre pacienți având un deficit sever, iar 55.4% deficit moderat de vitamina D3. Dintre cei 40 de pacienți care au prezentat deficit de vitamina D3 la prima determinare și cărora, conform protocolului de studiu, li s-a repetat dozarea de vitamina D3 la 6 luni după inițierea terapiei cu vitamina D3 în doza mare, 31 au fost non-responsivi, menținând deficit. Doar unul dintre pacienții non-

responderi la terapia cu vitamina D3 a rămas în subgrupul cu hipovitaminoză severă. Astfel prevalența hipovitaminozei D3 scade de la 61.6% la 47.6% la nivelul întregului lot de pacienți, în urma inițierii terapiei cu vitamină D3 în doza mare. Totodată, în cadrul acestui lot de pacienți s-a observat o corelație negativă între vârstă și valoarea FEV1% ($r=-0.43$, $p=0.04$, test Kendall - Tau de corelație).

Discuții și concluzii

Rezultatele obținute în studiul nostru arată că nu există nicio asociere semnificativ statistică între niveluri scăzute de FEV1 și deficitul de vitamina D. Cu toate acestea este important să ne reamintim însă că numai o treime din lotul nostru a efectuat spirometrie, datorită dificultăților tehnice (încercarea de a efectua spirometrie unui copil mai mic de 6 ani deseori este soldată cu eșec).

În mod surprinzător, numai 6,2% dintre ei au asociat deficit sever de vitamina D. În literatura de specialitate, prevalența deficitului sever de vitamina D se situează între 15 și 23%. Cunoscând faptul că deficitul de vitamina D se corelează pozitiv cu vârsta [16], este posibil ca aceste diferențe să fi apărut datorită vârstelor pacienților incluși în studiu.

Odată ce suplimentarea cu vitamina D a fost făcută în concordanță cu recomandările în vigoare, procentul pacienților cu deficit de vitamina D a scăzut de la 61,6% la 47,6%, ceea ce a reprezentat un rezultat dezamăgitor pentru noi. La pacienții care au menținut deficit sever de vitamina D am suspectat că lipsa de complianță este un factor important [13]. Este deci discutabil faptul că o altă schemă terapeutică ar fi benefică la acești pacienți.

Studiul 2

Introducere

Fibroza chistică este o afecțiune genetică multiorganică dominată de manifestările respiratorii și sindromul de malabsorbție în contextul afectării pancreatice. Aceasta este caracterizată de insuficiența pancreatică exocrină, aproximativ 90% dintre pacienți fiind considerați a fi afectați [17]. Restul de pacienți, de obicei cei cu mutații considerate a fi mai blânde, au în general, suficiență pancreatică, drept urmare una dintre alele determină o funcție reziduală a pancreasului. Pancreatita acută, deși o complicație rar întâlnită a fibrozei

chistice este important de recunoscut, având în vedere faptul că simptomele cardinale, durerea abdominală și vărsăturile, nu sunt evenimente neobișnuite la pacientul cu fibroză chistică, putând deci trece adesea neobservată [18].

În cadrul acestui studiu ne-am dorit să estimăm prevalența pancreatitei acute la un lot de pacienți cu fibroză chistică aflați în îngrijirea INSMC și să stabilim aplicabilitatea și utilitatea scorului PIP în cadrul acestei populații.

Materiale și metode

Am implementat un studiu cu design retrospectiv ce s-a desfășurat pe o perioadă de 5 ani, între 2011 și 2016 și a inclus 48 de pacienți cu diagnostic confirmat de fibroză chistică și vârstă cuprinsă între 3 și 18 ani, cu scopul de a verifica ipoteza de lucru dar și pentru a atinge obiectivul studiului. Pentru a defini Pancreatita acută au fost utilizate criteriile INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis).

Rezultate

În studiul de față au fost incluși 48 de pacienți; s-a constatat o ușoară predominanță a fetelor, ele constituind 54% din lot. Atât pentru fete cât și pentru băieți a fost calculată media de vârste, astfel, pentru fete a fost de 8.42 ani (DS 3.93) iar pentru băieți a fost similară, și anume, 8.86 ani (DS 3.59).

Doar 3 dintre pacienții incluși în studiu au îndeplinit criteriile pentru stabilirea diagnosticului de pancreatită acută astfel prevalența pancreatitei acute în lotul studiat a fost de 6,25%. În mod particular, toți pacienții identificați a avea pancreatită acută din lotul nostru de studiu au fost de băieți și toți au fost descriși a avea insuficiență pancreatică. Dintre aceștia, unul a dezvoltat mai multe episoade de pancreatită, îndeplinind criteriile de pancreatită recurentă. Doar unul dintre pacienții cu pancreatită acută a prezentat complianță bună la tratamentul de substituție enzimatică, ceilalți doi asociind complianță scăzută. Scorurile PIP calculate pentru pacienții cu pancreatită acută din lotul nostru de studiu au fost scoruri relativ înalte, deci cu risc teoretic scăzut pentru a dezvolta episoade de pancreatită.

Discuții și concluzii

Pacientul cu suficiență pancreatică are un risc teoretic mai mare de a dezvolta pancreatită acută. Este important să avem un instrument prin care să putem estima riscul de acesteia la pacientul pediatric cu FC întrucât, deși FC este extrem de studiată și există o suită de ghiduri ce se adresează manifestărilor și complicațiilor ce pot apărea, nu există un ghid specific și pentru pancreatita din cadrul FC. Acesta ar permite eficientizarea diagnosticării, urmării și tratamentului [19], mai ales în condițiile în care tratamentul nu este echivalent cu cel al adultului și în plus pacientul cu FC are particularități de nutriție, atât prin prisma cheltuielilor energetice crescute caracteristice bolii cât și prin prisma gradului mai particular de împărțire al repartizării aportului de grăsimi, proteine și carbohidrați din alimentație [8, 20].

În cadrul studiului nostru prevalența pancreatitei acute a fost de 6,25%, o prevalență pe care o putem considera așadar crescută datorită faptului că scorul PIP al pacienților identificați a fost unul crescut, deci cu risc teoretic mic de a dezvolta pancreatită acută. Cei trei pacienți prezintă mutații de clasa II și III [21], asociate cu fenotipuri mai severe, printre altele, cu componenta de insuficiență pancreatică. Unul dintre motivele pentru care în lotul nostru, pacienții identificați a avea FC și pancreatită acută au asociat un scor PIP sugestiv pentru risc scăzut ar putea fi legat de interpretarea valorilor elastazei fecale, aflate într-o plajă mai dificil de interpretat. Putem să bănuim deci că acești pacienți ar fi avut o rezervă minimă acinară ce a permis declanșarea episodului de pancreatită acută. Alte motive ar putea fi legate de factori epigenetici [23].

Ce aduce în plus acest studiu este sublinierea importanței suspiciunii diagnosticului de pancreatită acută la copii cu FC ce acuză dureri abdominale caracteristice și vărsături, la care nu a fost identificată o altă cauză chiar în condițiile în care pacientul este cunoscut a avea insuficiență pancreatică, un scor PIP înalt [23], mai ales dacă nivelul elastazei fecale nu îl plasează în zona insuficienței severe. Este important de subliniat, de asemenea, faptul că pacientul cu FC poate avea numeroase cauze de dureri abdominale și vărsături, astfel încât diagnosticul de pancreatită acută ar putea fi omis cu ușurință.

Studiul 3

Introducere

Pentru a oferi cea mai bună îngrijire pacienților cu FC ghidurile recomandă monitorizare anuală complexă, trimestrială pentru evaluare clinică și a statusului infecțios și la nevoie, adică de fiecare dată când apare o exacerbare pulmonară sau un alt eveniment medical în cursul vieții pacientului cu FC [1–5].

În general pacientul cu FC este urmărit în cadrul centrelor regionale desemnate (în România există 7 centre regionale desemnate prin ordin de ministru) [12] și este recomandat ca evaluarea anuală să fie făcută în aceste centre alături de evaluarea trimestrială atunci când dorim să aflăm statusul infecțios al pacientului. Alături de medicii din centrele regionale de fibroză chistică, medicii de familie joacă un rol important în procesul de diagnosticare, prin ridicarea suspiciunii de diagnostic, dar și în urmărirea pacientului cu fibroză chistică și aplicarea unor măsuri de profilaxie, cum ar fi vaccinarea [24]. Întrucât istoricul pacientului cu fibroză chistică este adesea grevat de infecții respiratorii cu patogeni particulari dar și pentru că am constatat în cursul practicii curente faptul că pacienții pot să omită anumite aspecte sau să efectueze anumiți pași în mod eronat, am considerat oportună formularea unui serii de recomandări scrise ce vizează componenta de prevenție, pe care medicul specialist din centrul de FC dar și medicul de familie să le aibă la îndemână și să le poată oferi pacienților cu FC, alături de instruirea verbală [25–27]. Ca prim demers am dorit să evaluez impactul pe care îl pot avea recomandările scrise alături de cele verbale în ceea ce privește incidența exacerbărilor pulmonare.

Material și metode

Pentru întocmirea materialelor informative, am studiat ghidurile societăților de FC dar și pliantele de informare ce sunt disponibile în mediul virtual, le-am adaptat și tradus într-un limbaj simplu, pentru a fi accesibile. Astfel, au rezultat 3 seturi de recomandări generale: „Riscul de contaminare cu *Pseudomonas aeruginosa*”, ”Reguli de baza de profilaxie a infecțiilor” și ”Ghid pentru întreținerea și dezinfectarea la domiciliu a echipamentului pentru pacienții cu fibroză chistică”

Următorii pași au fost legați de selectarea lotului de pacienți cărui urma să le aplicăm instruirea verbală și înmânarea recomandărilor scrise. Astfel, pentru verificarea ipotezei de

lucru și atingerea obiectivului am implementat un studiu de cohortă prospectiv de tip “înainte-după” pe o perioadă de 9 ani și anume 2011-2016 și 2018-2020.

Acesta a inclus 54 de copii diagnosticați cu FC aflați în evidența Centrului Regional de Fibroză Chistică din cadrul I.N.S.M.C. „Alessandrescu Rusescu”, București conform criteriilor detaliate mai jos.

Astfel, căutând în baza de date informatică a institutului după codurile de tip E84 (E84.0, E84.1, E84,8 și E84.9) ce definesc fibroza chistică și multiplele ei modalități de prezentare pentru perioada 2011-2016 am identificat un număr 68 de pacienți, pacienți pentru care au fost calculați mai mulți parametrii de tip incidență cumulată. Acest prim lot a fost evaluat complex la vizita anuală din anul 2017, datele fiind colectate conform cu formularul fișa pacientului cu fibroză chistică, și li s-a aplicat intervenția profilactică de tip instruire verbală (informațiile din anexe au fost parcurse împreună) și înmânare de recomandări scrise.

Întrucât vizita anuală se face în preajma aniversării zilei pacientului, vizitele de monitorizare anuală au avut loc pe tot parcursul anului 2017 ceea ce a atras de la sine excluderea acestui an din evaluarea statistică, întrucât anumiți pacienți au fost evaluați la începutul anului iar alții la sfârșitul lui. Ulterior, pentru anii 2018-2020 au fost evaluați aceiași indici pentru a putea urmări beneficiul intervenției. Am urmărit ca măcar pentru anul 2018 pacientul să se regăsească în baza noastră de date, pentru a putea colecta date suficiente. Astfel, din cei 68 de pacienți cu care am început studiul, i-am exclus pe aceia care începând cu anul 2019 nu au mai fost în evidența centrului, fie că au împlinit 18 ani și au trecut în evidența centrelor de adulți, fie că au optat să fie urmăriți în alte centre din țară sau străinătate, lotul final pentru studiul de tip ”înainte” (2011-2016) – ”după” (2018-2020) fiind de 54 de pacienți.

Rezultate

Au fost incluși în studiu 54 de pacienți, dintre care 34 fete (62,9%) și respectiv 20 de băieți (37,04%) cu o vârstă medie de 8,1 ani, caracteristicile lotului fiind prezentate în tabelul următor (tabelul 1):

Variabilă	N=54	
	Sex (n, %)	Masculin
	20 (37,04%)	34 (62,96%)
Vârsta (ani) - mediana	Masculin	Feminin
	8,73	7,09
BMI (kg/mp) – mediană (min-max)	14,88 (min: 11,54; max: 21,52)	
Z-scor BMI – mediană (min-max)	-1,23 (min: -5,61; max: 2,14)	
Z-scor înălțime – mediană (min-max)	0,27 (min: -3,57; max: 2,59)	
Z-scor greutate – mediană (min-max)	-0,21 (min: -3,54; max: 0,89)	
Vârsta medie la diagnostic (ani)	1,46	
Status homozigot Delta F508 (n, %)	23 (42.5%)	
Pacienți care nu au avut medicație inhalatorie în antecedente	7 (12,96)	
Minim 1 episod de PA în antecedente (n, %)	28 (51,85%)	
Pacienți cu PA cronic în antecedente (n, %)	12 (22,22%)	
Pacienți cu PA temporar eradicat în antecedente (n, %)	16 (29,6%)	
Minim 1 episod de SA în antecedente (n, %)	26 (48,14%)	
Pacienți cu SA cronic (n, %)	13 (24,07%)	
Minim 1 episod de MRSA în antecedente (n, %)	2 (3,7%)	
Minim 1 episod de SM în antecedente (n, %)	5 (5,55%)	
Minim 1 episod de AX în antecedente (n, %)	1 (1,85%)	
ABPA în antecedente (n, %)	4 (7,40%)	
Pacienți cu spirometrie efectuată (n, %)	16 (29,62%)	
FEV1 % prezis – mediană (min-max)	88,36 % (45,73 -118%)	

Tabelul 1: Caracteristicile lotului de pacienți din cadrul studiului 3 (BMI -indice de masă corporală, PA -*Pseudomonas aeruginosa*, SA -*Staphylococcus aureus*, MRSA – *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, AX -*Achromobacter xylosoxidans*, SM - *Stenotrophomonas maltophilia*, ABPA -*aspergiloză bronhopulmonară alergică*, FEV1 - volumul expirator maxim pe secundă)

Se observă o tendință la scădere a numărului de exacerbări pulmonare în intervalul 2018-2020 față de 2011-2016 (Incidența cumulată a exacerbărilor pulmonare în 2011-2016 versus 2018-2020, mediana 1 (0-9) versus 0.66 (0-6.33) ($p=0.09$).

În ceea ce privește numărul de zile de spitalizare, se constată scăderea acestora în intervalul 2018-2020 fata de 2011-2016 (mediana 8.25 (0-55) versus 2.46 (0-110.75), $p=0.025$, test Wilcoxon), concomitent cu o tendință la creștere a numărului de zile de antibiotic po (media zilelor PO 2011-2016 vs 2018-2020 1.66 (0-22) vs 4.66 (0-95) $p=0.06$).

Necesarul de azitromicină ca terapie antiinflamatorie a scăzut, astfel, din cei 16 pacienți care aveau azitromicină în intervalul 2011-2016 doar 5 au mai necesitat acest tratament în intervalul 2018-2020 (test McNemar $p=0.05$), la care s-au adăugat încă 3 pacienți din rândul celor ce nu au avut nevoie în intervalul 2011-2016.

Pe de altă parte FEV1% este mai scăzut în 2018 față de 2016 (2016 versus 2018 - mediana 86.3 (43.4-108) versus mediana 79.2 (30.9-123), test Wilcoxon $p=0.02$).

Pacienții cu bronșiectazii au avut mai degrabă infecții cu PA în intervalul 2011-2016 (17 pacienți, 70% vs 0 pacienți), $p=0.04$, așadar prezența bronșiectaziilor a fost factor de risc pentru infecția cu PA 2011-2016, OR=16.33 (95% CI 1.01-326.89)

Administrarea de PPI pare să se coreleze pozitiv cu media zilelor IV 2018-2020 ($r=0.33$, $p=0.01$) și cu nr zile de antibiotic po pentru intervalul 2011-2016 ($r=0.44$, $p=0.001$) dar și media zilelor de antibiotic PO 2011-2016 ($r=0.28$, $p=0.03$).

Numărul de pacienți ce au prezentat infecții MRSA a crescut în 2018-2020 vs 2011-2016, astfel din cei 2 pacienți cu culturi pozitive cu MRSA, 1 a prezentat culturi pozitive și în intervalul 2018-2020 iar dintre cei 50 de pacienți care nu aveau MRSA în 2011-2016, 20 au prezentat infecții în intervalul 2018-2020 test McNemar $p<0.001$.

Concluzii și discuții

Se pare ca intervenția nu duce neapărat la îmbunătățirea funcției pulmonare dar duce la scăderea consumului de azitromicină și creșterea calității vieții prin scăderea numărului de zile de spitalizare precum și o tendință de scădere a exacerbărilor pulmonare. Pe de altă parte, atunci când ne uităm la funcția pulmonară trebuie să avem în vedere faptul că în 2018

au efectuat 30 de pacienți spirometria față de 16 pacienți în 2016, deci discutăm de dublarea numărului acestora, practic fiind dificil să suprapunem datele.

Scăderea numărului de zile de spitalizare este concordantă cu creșterea numărului de zile de tratament po, astfel se consideră că o parte dintre exacerbări au fost mai ușoare și au putut fi astfel tratate la domiciliu (este de spus faptul că exacerbările ce nu răspund la medicație orală se internează, conform recomandărilor ghidurilor în vigoare. Chiar dacă nu există o scădere certă, ci doar o tendință la scădere a incidenței cumulate a exacerbărilor, considerăm că instrumentele aplicate cu scop profilactic (instruirea verbală și înmânarea de materiale informative scrise) și-au atins scopul. Este de spus faptul că populația din studiu nu era naivă din punct de vedere infecțios, motiv pentru care considerăm rezultatul valoros.

În ceea ce privește infecția cu MRSA, numărul acestora a crescut în 2018-2020 față de 2011-2016, astfel 21 de pacienți au prezentat cel puțin o infecție MRSA, dintre care 12 au prezentat mai multe de o infecție în acest interval. Ar fi mai multe potențiale explicații pentru acest rezultat. Pe de o parte legat de rata de detecție a MRSA-ului în anii anteriori, în al doilea rând legat de frecvența MRSA-ului în comunitate, 4 dintre pacienții noștri neavând în istoric infecții cu SA. Date din studii populaționale ce vizează populația generală au arătat o tendință de creștere constantă a cazurilor de infecții cu MRSA. În centrele de FC raportările sunt diferite, unele înregistrează orice determinare de MRSA, altele doar pe cele cronice. De altfel, dacă ne uităm la literatura de specialitate vom găsi date care să susțină faptul că țara noastră are una dintre cele mai înalte prevalențe de MRSA, 43% dintre izolatele invazive de SA testate fiind rezistente la metilicilină, față de media europeană de 16,4%. În contrast țări ca Norvegia, Finlanda, Olanda și Danemarca se situează la sub 2% [28–31].

Concluzii și discuții generale

Pentru studierea ipotezelor din cadrul acestei lucrări a fost necesară o colaborare strânsă cu toți medicii implicați în procesul de diagnosticare, tratament, investigare a acestor pacienți, acest fapt nefiind o surpriză, interdisciplinaritatea de caracterizează abordarea pacienților cu această boală fiind nu doar recunoscută ci integrată în ghidurile ce reglementează activitatea centrelor de fibroză chistică [1, 32].

Desigur că există limitări ale studiilor efectuate în primul rând datorită lotului mic de pacienți. Este de menționat faptul că tendința actuală este de a utiliza și a te raporta la bazele mari de date, multe dintre patologii având registre de pacienți.

Lucrarea de față și-a atins obiectivele propuse. Pentru atingerea acestora a fost necesară elaborarea unei baze de date complexă, a unor instrumente de colectare a informațiilor dar și formularea unor recomandări scrise ce vizează profilaxia infecțiilor pentru a veni în ajutorul clinicianului și pacientului.

Instrumentele aplicate cu scop profilactic (instruirea verbală și înmânarea de materiale informative scrise) și-au atins scopul. Impactul lor principal a fost legat de scăderea incidenței cumulate a exacerbărilor pulmonare și scăderea zilelor de spitalizare (indicator de calitate a vieții). Este de spus faptul că populația din studiu nu era naivă din punct de vedere infecțios, motiv pentru care considerăm rezultatul valoros. Concluzionând: informațiile scrise au un rol important în managementul pacienților cu FC ducând la creșterea calității vieții și scăderea numărului de exacerbări pulmonare.

Utilizarea criteriilor clinice depășește utilitatea scorului de predicție pentru cazul particular a 3 pacienți cu pancreatită acută. Studiul subliniază importanța suspiciunii diagnosticului de pancreatită acută la copii cu FC ce acuză dureri abdominale caracteristice și vărsături, la care nu a fost identificată o altă cauză chiar în condițiile în care pacientul este cunoscut a avea insuficiență pancreatică, un scor PIP înalt, mai ales dacă nivelul elastazei fecale nu îl plasează în zona insuficienței severe. Este important de subliniat, de asemenea, faptul că pacientul cu FC poate avea numeroase cauze de dureri abdominale și vărsături, astfel încât diagnosticul de pancreatită acută ar putea fi omis cu ușurință, în concluzie, orice pacient cu FC și dureri abdominale acute necesită completarea investigațiilor cu amilază/lipază serică și/sau investigație imagistică.

Suplimentarea adecvată cu Vitamina D poate corecta deficitul într-un procent semnificativ de pacienți. Pentru pacienții care mențin deficit în ciuda suplimentării ar trebui căutate alte cauze justificative. În cazul pacienților cu complianță scăzută beneficiul nu este cel așteptat.

Complexitatea bazei de date a permis identificarea unor aspecte îngrijorătoare, precum prevalența crescută a infecției cu MRSA ce reflectă ceea ce se întâmplă la nivel de țară, dar și prezența unei mediane scăzute pentru greutate lăsând loc de noi direcții de cercetare și intervenție. Un alt aspect deloc de neglijat este vârsta la diagnostic, și chiar dacă 80,7% dintre pacienți sunt diagnosticați în primul an de viață, avem și pacienți diagnosticați la vârste de școlar mare, pacienți pentru care screening-ul neonatal ar aduce un beneficiu.

Prin prisma faptului că baza de date construită se întinde pe mulți ani și precedă parțial baza de date a registrului european dar și prin prisma unui număr semnificativ de parametrii introduși permite cercetări în mai multe direcții, unele dintre ele fiind deja în stadiu de proiect.

Bibliografie selectivă

1. Bush A, Alton EFWF, Davies J C, et al. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. S. Karger AG, London, 2005.
2. Eber E, Midulla F. *ERS handbook -Pediatric Respiratory Medicine*. ERS, Sheffield, 2021.
3. Bush A, Bilton D, Hodson M. *Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis*. 4th ed. CRC Press, Boca Raton, 2016.
4. Balfour-Lynn I. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*. London, www.rbht.nhs.uk/childrencf (2020).
5. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17(2), 153-178, 2018.
6. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics*, 181, S4–S15, 2017.
7. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*, 9(5), 323–329, 2010.
8. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*, 35(3), 1-21, 2016.
9. Stan IV, Bălănescu A, Codreanu IF, ...**Comănici VD**. 25(OH) Vitamin d deficiency in cystic fibrosis children – a prospective study on prevalence and treatment outcome. *Farmacia*, 67(3), 423 -429, 2018.
10. **Comănici V.D.**, Codreanu I.F., Bălănescu A., Belivacă A.A., Stan I.V., Craiu M., Ritivoiu M.E., Matei D. Acute pancreatitis prevalence in children with cystic fibrosis and PIP score prediction applicability. *Romanian Journal of Medical Practice*, XVI, 2 (77), 246-251, 2021.
11. Konstantinopoulou S, Tapia IE. Vitamin D and the lung. *Paediatric Respiratory Reviews*, 24, 39–43, 2017.
12. Popa I, Pop L, Popa Z, et al. Ghid de management în mucoviscidoză -(fibroză chistică). *Revista Medicală Română*, LVI(2), 98–111, 2009.
13. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, et al. Failure of High-Dose Ergocalciferol to Correct Vitamin D Deficiency in Adults with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(2), 212-7, 2005.

14. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1082–1093, 2012.
15. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*, 4(1), 7–26, 2005.
16. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, et al. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(6), 1694–1699, 2007.
17. Davis PB. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review*, 22(8), 257-264, 2001.
18. de Boeck K, Weren M, Proesmans M, et al. Pancreatitis Among Patients With Cystic Fibrosis: Correlation With Pancreatic Status and Genotype. *Pediatrics*, 115(4), e463-9, 2005.
19. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 16 Suppl 2, S79-S86, 2017.
20. Wouters EFM, Schols AMWJ. *Nutrition and Metabolism in Chronic Respiratory Disease*. ERS, London, 2003.
21. Ahmed N. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut*, 52(8), 1159-64, 2003.
22. Sandoval J, Pereda J, Pérez S, et al. Epigenetic Regulation of Early- and Late-Response Genes in Acute Pancreatitis. *The Journal of Immunology*, 197(10), 4137-4150, 2016.
23. Terlizzi V, Tosco A, Tomaiuolo R, et al. Prediction of acute pancreatitis risk based on PIP score in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(5), 579-584, 2014.
24. Stan I, Comănici V, Matei D, et al. Rolul medicului de familie în îngrijirea pacientului cu fibroză chistică . *Pneumologia*, 62(3), 161–165, 2013.
25. Johnson A, Sandford J, Tyndall J. Written and verbal information versus verbal information only for patients being discharged from acute hospital settings to home. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20(4), 423-9, 2005.
26. Chen Y, Shen Y, Zhu Y, et al. Patients need more than just verbal instructions upon discharge from the emergency department. *Evidence Based Nursing*, 24(2), 44, 2021.

27. Gold DT, McClung B. Approaches to Patient Education: Emphasizing the Long-Term Value of Compliance and Persistence. *The American Journal of Medicine*, 119(4 Suppl 1), S32-7, 2006.
28. Monecke S, Müller E, Dorneanu OS, et al. Molecular Typing of MRSA and of Clinical Staphylococcus aureus Isolates from Iași, Romania. *PLoS One*, 9(5), e97833, 2014.
29. Bloomfield LE, Coombs GW, Tempone S, et al. Marked increase in community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, Western Australia, 2004–2018. *Epidemiology and Infection*, 148, e153, 2020.
30. Harik NS, Com G, Tang X, et al. Clinical characteristics and epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in children with cystic fibrosis from a center with a high MRSA prevalence. *American Journal of Infection Control*, 44(4), 409-415, 2016.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. ECDC, Stockholm, 2019.
32. Conway S, Balfour-Lynn IM, de Rijcke K, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13 (S1), S33-22, 2014.