

## CONTRIBUȚII LA PROBLEMA MUCOVISCIDOZEI LA SUGARI

dr. A. Balla, dr. A. Jaklowszky, dr. Vilma Ferenc-Hecser, Márta Orbán

Încă la începutul secolului trecut, *Home* a descris la sugari o distrofie specifică, asociată cu insuficiență pancreatică și scaune steatoreice. În 1905 *Landsteiner* a stabilit că există o legătură cauzală între degenerescența chistică a pancreasului și ileusul meconial. *Fanconi* și colab. au descris în 1935 fibromatoza de pancreas familială cu bronșiectazie, delimitând această entitate de celiachia adevărată.

*Dorothy Andersen*, în 1938, a clarificat aspectele clinice, precum și modificările anatomice caracteristice pentru această boală, pe care a denumit-o fibroza chistică a pancreasului. *Farber* în 1945 și *Glanzmann* în 1946 au remarcat că de fapt boala atinge toate glandele care produc mucus. De atunci s-a încetățenit termenul de mucoviscidoză.

Constatările lui *Di Sant-Agnese* și colab. din 1953, și anume că glandele sudoripare secretă la acești bolnavi o sudoare mai bogată în clorură de sodiu, au însemnat un important progres. Metoda dozării clorurii de sodiu în sudoare — testul sudorii — e considerată și azi ca cel mai fidel test de laborator în mucoviscidoză. Grație acestei metode s-au putut decela purtătorii heterozigoți ai tarei morbide și astfel s-a definit boala ca fiind o afecțiune ereditară, transmisă recesiv autozom. Pentru depistări în masă este adecvată metoda *Weeb—Geiger*.

Mai recent au fost clarificate o serie de aspecte ale mucoviscidozei, totuși etiopatogenia acesteia nu este încă definitiv elucidată, nu se cunoaște încă natura exactă a erorii de metabolism ce stă la baza simptomatologiei bolii.

S-a observat că saliva submandibulară a mucoviscidoticilor e mai bogată în calciu. Ca urmare la acești bolnavi s-a studiat metabolismul calciului, iar ulterior cel al zincului și al vitaminei A. Interpretarea rezultatelor acestor investigații nu este încă definitivă (17). Cercetările privind eliminarea bromului medicamentos prin glandele sudoripare au dus la un rezultat mai practic. Testul sudorii pentru brom pare să fie o metodă simplă

și sensibilă în detectarea bolnavilor și a purtătorilor de tară heterozigoți (11).

În serul mucoviscidoticilor s-a găsit o fracțiune euglobulinică denumită „factorul ciliar“, deoarece provoacă dischinezia epiteliului ciliar din traheea animalelor de experiență. Din saliva și sudoarea bolnavilor cu fibroză chistică s-a izolat o substanță cu efect inhibitor asupra reabsorbției de sodiu, în experiențele executate pe animale. Nu s-a clarificat încă, dacă acest „factor de fibroză chistică“ este identic cu „factorul ciliar“ sau e vorba de două substanțe diferite, nici ce rol joacă în patogenia bolii (17).

Recent s-au observat anumite anomalii în biochimia mucopolizaharidelor și a glicogenului în celulele culturilor de fibroblaști proveniți de la mucoviscidici (21). Aceste constatări au demonstrat că anomalia mucoviscidotică nu se limitează numai la glandele exocrine, ci pare să intereseze toate celulele organismului bolnav. De fapt și unghiile acestor bolnavi conțin mai mult sodiu. Plecînd de la această constatare, s-a pus la punct în ultimii ani o metodă adecvată pentru triajul în masă, anume dozarea sodiului prin metoda activării neutronilor în porțiunile de unghii tăiate de la persoanele ce urmează a fi examinate (14).

În mucoviscidoză tendința modernă e organizarea unor centre de triaj în masă unde se pot trimite spre control de la toți nou-născuții de pe un anumit teritoriu meconiu (22), unghii etc. Se depistează astfel încă de la naștere bolnavii sau purtătorii de tară, iar prin anumite măsuri profilactice, menite să preîntîmpine complicațiile, se poate asigura o dezvoltare normală și atingerea vârstei adulte pentru acești copii (20).

Cazurile grave de mucoviscidoză se recrutează dintre purtătorii homozigoți ai tarei. La aceștia boala se manifestă fie la naștere, fie în cursul primului an de viață. La părinții sau rudele acestora se pot decela adesea simptome izolate ale bolii. Starea de purtător heterozigot se confirmă în aceste cazuri prin testul sudorii.

Incidența bolii diferă după distribuția geografică și rasă. *Andersen* găsește o morbiditate generală de 1/6000, iar *Di Sant-Agnese* de 1/2400. Incidența purtătorilor heterozigoți este însă mult mai mare. Triajele în masă nu au furnizat pînă în prezent rezultate concludente (20). În materialul institutelor anatomo-patologice incidența mucoviscidozei e de 2—4% (19).

La noi în țară *Alexandru* și colab. (1, 2) din 34 de cazuri suspecte au putut confirma 4, iar dintr-un alt lot de 60 de suspecti, 7. *Constantinescu* și colab. (4) au publicat în 1965 primul caz de mucoviscidoză cu localizare respiratorie. *Tipărescu* și colab. (18) din 25 de adulți cu pneumopatii cronice au găsit 3 cu etiologie mucoviscidotică.

Deși anomalia este congenitală simptomele clinice apar uneori abia la 3—4 luni, cîteodată după cîțiva ani. Tabloul clinic prezintă unele caractere de cronospecificitate. La nou-născuți boala se manifestă prin ileus meconial, pe cînd la sugari, la 1/3 din cazuri, apare sub forma unor dispepsii cronice distrofizante, la 2/3 dintre bolnavi la aceste semne se mai asociază și o pneumopatie cronică cu accese de tuse chintoasă.

La copiii mai mari, tabloul clinic e dominat de procese pulmonare rebele, recidivante, ca bronșitele astmatiforme, cronice, purulente sau de bronhopneumonii care evoluează spre supurații pulmonare sau pleurale. Ca forme atipice la nou-născuți sînt considerate icterul trenant colostatic (3, 8, 12), fibrozele endocardice, cardiomegaliile aparent idiopatice, conge-

nitale (6, 15) iar la sugari, edemele hipoproteinemice și anemiile grave, pe cînd la copiii mai mari, colitele și leziunile hepatice cronice, care pot evolua pînă la ciroza cu hipertensiune portală (7, 16).

Printre adulții cu pneumopatii cronice, ulcer peptic sau diabet zaharat s-au depistat cu ajutorul testului sudorii numeroși purtători heterozigoți de tară mucoviscidotică (18, 23).

De fapt anomalia secrețiilor mucoase e veriga decisivă în patogenia bolii (10). Secreția mucoasă îngroșată, viscoasă menține un tranzit anormal în canalele excretorii ale pancreasului și în arborele bronșic. Stagnarea secrețiilor favorizează infecțiile și inflamațiile care pot fi urmate de atrofii sau de necroze, fie în organul lezat, fie în cele adiacente. Aceste procese evoluează cu ameliorări și agravări, recăderile și suprainfecțiile intercurrente dau un tablou clinic foarte variat, diferit de la individ la individ. În urma acestor complicații, modificările organice la heterozigoți pot fi mult mai grave ca la homozigoți (11).

La sugarii sau copiii mici apariția triadei clasice: dispepsie cronică, distrofie, pneumopatie trenantă recidivantă, trebuie să ne sugereze posibilitatea unei mucoviscidoze. Pentru confirmarea diagnosticului sînt decisive pe lîngă testul sudorii și rezultatele unor probe de laborator, privind funcțiile pancreasului exocrin. În caz de mucoviscidoză sucul duodenal are o viscozitate crescută, iar nivelul fermenților pancreatici e scăzut, atît în sucul duodenal, cît și în sînge, respectiv în urină. La sugarii sănătoși sudoarea conține 50—60 mEq de clor la litru; la mucoviscidoci aceste valori se ridică la 60—160 mEq l. La persoanele sănătoase, după trei zile de tratament cu ACTH sau cu hormoni corticoizi, nivelul clorului din sudoare scade cu 20—30%; la mucoviscidoci această scădere e nesemnificativă, deci repetarea testului sudorii după administrare de corticosteroizi este o metodă valoroasă.

Cunoscînd problema mucoviscidozei am urmărit între anii 1964—1968 un număr de 21 copii, suspecti de această boală (tabelul nr. 2). În unele cazuri am extins examinările și la părinți. Simptomele clinice și probele de laborator au confirmat acest diagnostic în 3 cazuri, pe care le relatăm în cele ce urmează (tabelul nr. 1).

*Obs. nr. 1:* G. J. sugar de sex feminin, de VII luni, (F.O. 899 1964). Născută din a treia graviditate cu 3200 g primește alimentație naturală pînă la VI luni. De la întărcare stagnează în dezvoltare, are scaune diareice frecvente. Se internează cu un indice ponderal de 0,79, prezintă semne de bronșită astmatiformă, fiind suspectă de bronhopneumonie. Chiar și după 24 zile de tratament adecvat, bolvana prezintă dispnee, tahipnee, raluri crepitante în regiunea supradiaphragmatică dreaptă. Pe baza acestui tablou clinic suspectăm o mucoviscidoză. Dozarea clorului din sudoarea recoltată cu metoda foliei de plastic dă un rezultat de 109 mEq/l. După 3 zile de administrare de Prednison 1 mg/kg corp găsim 108 mEq clor la litru. Amilazemia 2 U.W., amilazuria 4 U.W., glicemia 70 mg%. După continuarea tratamentului starea copilului se ameliorează. La examenul de control se prezintă o fetiță cu constituție gracilă, care a mai făcut după externare episoade repetate de infecții ale căilor respiratorii și prezintă constant raluri bronșice.

*Obs. nr. 2:* J. V. sugar de sex masculin, de III luni (F.O. 889 1964). Născut din a IV-a graviditate a fost alimentat natural numai 2 luni. Nici în această perioadă nu s-a dezvoltat satisfăcător. De cînd e alimentat arti-

Tabelul nr. 1

Simptome și date	Valori normale	Bolnava G. I.	Bolnavul I. V.	Bolnavul P. B.
Indice ponderal	100 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0,79	0,54	0,74
Simptome pulmonare		+ +	+ +	+ +
Dispepsia		+	+ +	+ +
mEq. Cl <sup>-</sup> în sudoare	50—70 mEq	109 mEq	155 mEq	115 mEq
Repetat după Prednison	Scădere de 20—30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	108 mEq	144 mEq	112 mEq
Amilazemia	32—64 U.W.	2 U.W.	4 U.W.	4 U.W.
Amilazuria	16—64 U.W.	4 U.W.	6 U.W.	8 U.W.
Glicemia	100 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	70 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	75 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	110 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Nr. zile spitalizare		46	297	92
Nr. zile necesare pentru stabilirea diagnosticului		24	120	32

ficial are frecvent scaune diareice, fetide, tușește mult. Se internează pentru enterocolită, bronșită astmatiformă și distrofie gradul II. În cursul celor 297 zile de spitalizare e aproape încontinuu dispeptic, face recidive repetate ale proceselor inflamatorii bronhopulmonare, distrofia nu se ameliorează. Radiografia pulmonară arată un desen bronhovascular mult accentuat și umbre micronodulare diseminate. În sudoarea copilului găsim 155 mEq clor la litru, valoare ce după testul cu Prednison se modifică abia la 144 mEq/l. Amilazemia 4 U.W., amilazuria 6 U.W., glicemia 75 mg%. La tatăl acestui bolnav găsim o excreție crescută de clor, în sudoare (76 mEq l). La examenul de control copilul este tot distrofic, suferind de bronșită cronică.

Obs. nr. 3: P. B. sugar de sex masculin, de V luni (F.O. 301/1965). Din a V-a graviditate se naște cu 3400 g. Mama a mai născut doi feți morți, iar unul dintre frați moare la 2 ani, suferind de distrofie și bronhopneumonie. Bolnavul a fost alimentat artificial de la a III-a lună. În anamneză prezintă repetate episoade diareice și bronhopneumonii. Se internează cu un indice ponderal de 0,74, cu bronhopneumonie și dispepsie. În cursul celor 92 zile de spitalizare suferă de tulburări dispeptice acute, iar procesul pulmonar evoluează cu recăderi. Nivelul clorului în sudoare 115 mEq/l; după Prednison 112 mEq l. Amilazemia 4 U.W., amilazuria 4 U.W., glicemia 110 mg%.

Considerăm bolnavii noștri ca mucoviscidotici, deoarece, pe lângă triada simptomatică clasică, au mai prezentat și un nivel ridicat de clor în sudoare, în timp ce nivelul fermenților pancreatici a fost foarte scăzut. Pentru natura ereditară a bolii pledează faptul că au fost găsite valori de clor crescute și la unii părinți.

Cazurile prezentate dovedesc că tara mucoviscidotică se întinde și la populația teritoriului deservit de instituția noastră. Proporția cazurilor pozitive din materialul nostru concordă cu rezultatele altor autori din țară (1, 18).

Tabelul nr. 2

Rezultatele „testului sudorii“ la bolnavii și suspecții de mucoviscidoză

Nr. Date personale	Sex Diagnostic	mEq Cl. I
1. G. I. III luni	F. Mucoviscidoză	109, 108
2. I. V. VI luni	B. Mucoviscidoză	155, 186, 144
3. I. V. 45 ani	B. Tatăl bolnavului I. V.	76
4. P. B. VI luni	B. Mucoviscidoză	82, 115, 165
5. V. D. VIII luni	B. Dispepsie cron., distrofie	109
6. B. I. 6 ani	B. Bronșiectazie	135
7. Gy. A. III luni	F. Bronșită, distrofie	37, 190, 43
8. B. É. 2 ani	F. Sindrom malabsorbție	28, 40
9. B. É. 25 ani	F. Mama bolnavei B. É.	30
10. B. I. 7 ani	B. Bronhopneumonie bilat.	87
11. B. L. II luni	B. Bronhopneumonie	27
12. H. M. II luni	F. Dispepsie cron.	42
13. B. E. II luni	B. Bronhopneumonie	39
14. P. M. 12 ani	F. Bronșită	26
15. L. Z. 5 ani	B. Fleurită interlob.	48
16. A. É. 9 ani	F. Bronșiectazie	66
17. K. L. VII luni	B. Bronșită	49
18. F. I. IV luni	B. Enterită cron.	49
19. F. I. 7 ani	F. Bronșită recidivantă	60
20. K. A. XI luni	B. Bronhopneumonie	40
21. J. M. III luni	F. Dispepsie trenantă	61

Bineînțeles mucoviscidoza nu are un tratament etiologic. Cel paliativ-preventiv vizează pe lângă substituirea fermenților pancreatici, tratarea și prevenirea infecțiilor bronhopulmonare, eventual compensarea pierderilor excesive de clor. Unii autori subliniază efectul pozitiv al curelor cu tetracilină, respectiv importanța tratamentelor și controalelor bronhologice (5, 13). *Van Geffel* (9) propune tratamente de durată cu N. acetil cisteină, substanță cu efect mucolitic. O altă substanță, cromoglicatul disodic, pare a fi utilă în manifestările astmatice ale copiilor mucoviscidozici (*Romano*, 15 a).

Prognosticul mucoviscidozei depinde de depistarea cât mai precoce, precum și de eficiența tratamentului profilactic. Dispensarizarea activă poate modifica decisiv evoluția tabloului clinic și poate prelungi viața bolnavilor. Literatura de specialitate menționează cazuri urmărite de la vârsta de 2 ani până la 30—40 ani (23).

În ce privește prognosticul genetic notăm următoarele: fiind vorba de o boală cu ereditate recesivă, dacă incidența bolii e într-adevăr între 1/1000 și 1/10000, atunci frecvența purtătorilor de gene patologice trebuie să fie situată între 1/15 și 1/50. Dacă ambii părinți sînt purtători heterozigoți poț da naștere la un bolnav homozigot. Dacă un cuplu a avut un

copil bolnav, șansele de boală pentru copilul următor vor fi de 1/4, iar probabilitatea purtătorilor de gene morbide între frați va fi de 2/1 (19).

*Sosit la redacție: 23 ianuarie 1971*

### *Bibliografie*

1. ALEXANDRU E., VASILESCU E., HIRSTEA I., MANOVICI C., TANASE D., TAȚIUC M.: *Viața Med.* (1965), 22, 1551; 2. ALEXANDRU E., HIRSTEA I., MANOVICI C., TAȚIUC M., POP D.: *Timișoara Med.* (1966), 11, 179; 3. ifj. BADÓ Z., KOVALEVSZKY L.: *Orv. Hetil.* (1962), 103, 1899; 4. CONSTANTINESCU C., RĂZVAN B., SONIA—SANIELEVICI—MARINOV, OPRİȘESCU—STRAUSS IOANA, ȘCHIOPU FILOFTEIA: *Pediatria* (1965), 14, 7; 5. DIETZSCH H. J., GOTTSCHALK B., WUNDERLICH P.: *Proc. XIII. Intern. Congr. of Pediatrics*, Vol V<sub>2</sub>, 571, 1971; 6. FEDECZKO D., FLASZEN A., MIERZYNSKI W.: *Ibid.*, p. 595; 7. FEIGELSON J.: *Ibid.* p. 639; 8. FONTAN A., VERGER P., BATTIN J. J., KERMAREC J., HOUSSIAUX J. P.: *Ann. de Péd.* (1964), 40, 1588, 340; 9. VAN GEFFEL R.: *Arch. Fr. Péd.* (1964), 21, 1261; 10. GIBSON L. E., MATTHEWS W. J. Jr., MINIHAN P. T., PATTI J. A.: *Proc. XIII. Intern. Congr. of Pediatrics*, 1971, Vol. V<sub>2</sub>, 545; 11. HAGER—MALECKA B., SZCEPANSKI Z.: *Ibid.* p. 609; 12. JEAN R., BONNET H., EMBERGER J. M., BOSCH R., RIEU D.: *Arch. Fr. Péd.* (1970), 27, 849; 13. KULCZYCKI L. L., Mc. CLENATHAN J. E., RANDOLPH J. G.: *Proc. XIII., Intern. Congr. of Pediatrics*, 1971, Vol. V<sub>2</sub>, 577; 14. NICOLAIDOU M., GRIMANIS A. P., VASSILAKI—GRIMANI M.: *Ibid.* p. 509; 15. ROMANO C., PONGLIONE R.: *Proc. XIII. Intern. Congr. of Pediatrics*, 1971, Vol. V<sub>2</sub>, 601; 16. a. ROMANO C.: *Ibid.* p. 647; 16. ROMANSKA K., SZCEPANSKI Z., SMIGLA K.: *Ibid.* p. 623; 17. DI SANT-AGNESE P. A.: *Ibid.* p. 531; 18. TIPARESCU E., VASILIU A., DUMITRESCU MARIA: *Med. Int.* (1964), 16, 235; 19. VEGHELYI P.: *Orvosképzés* (1965), 40, 91; 20. WARWICK W. J.: *Proc. XIII. Intern. Congr. of Pediatrics*, 1971, Vol. V<sub>2</sub>, 507; 21. WIESMANN U.: *Ibid.* p. 559; 22. WISER W. C., BAYER F. R.: *Pediatrics* (1964), 33, 115; 23. ZSOLDOS GY., BÀN I., ALBERT BELÁNÉ: *Orv. Hetil.* (1963), 104, 1931.