

PATOLOGIE DIGESTIVĂ ASOCIATĂ ÎN FIBROZA CHISTICĂ: UN HAZARD GENETIC?

AFFECTIVE DIGESTIVE PATHOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS: A GENETIC RISK?

Laura Larisa Dracea^{1,2}, Ioana Alexandra Cristeiu²

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov

²Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii Braşov

Autor corespondent: **Laura Larisa Dracea**, e-mail: dracea.laura@yahoo.com

Abstract:

Cystic fibrosis (CF) is a chronic multisystemic autosomal recessive genetic disease, with pancreatic insufficiency in 90% of patients. Specific gastrointestinal (GI) symptoms of CF can sometimes mimic clinical expression of other GI illnesses. CF and celiac disease (CD) share features of malabsorption syndrome, steatorrhea and failure to thrive. It is difficult to diagnose CD in CF patients and vice versa. Other chronic gastrointestinal problems may hide the features of CF. A case series report is presented, where GI symptoms associated to CF, made diagnosis difficult: two children with delayed CF diagnosis because lactase insufficiency; one CF patient who's celiac disease was discovered following a GI infection with poor resolution. Having a chronic gastrointestinal illness does not exclude another one: persistent digestive malfunction after correct diagnosis and treatment of one GI disease is often a challenge for the clinician in order to make the diagnosis of the associated disease

Key-words: *cystic fibrosis, celiac disease, lactase insufficiency*

Introducere

Fibroza chistică (FC) este o boală genetică multisistemică, transmisă autozomal recesiv. Aceasta este asociată cu boală pulmonară cronică progresivă datorată infecției cronice endobronșice cu patogeni specifici. Funcția pulmonară este markerul pentru evoluție și speranță de viață.

În 90% din cazurile de FC există insuficiență pancreatică, determinate de defectul genetic și aceasta necesită substituție enzimatică. În absența tratamentului, simptomele digestive sunt reprezentate de un sindrom de malabsorbție a grăsimilor cu steatoree, deficit ponderal, carențe proteice și de vitamine liposolubile, sindroame subocluzive cu meteorism. Suportul nutrițional cu alimentație hipercalorică și suplimente de vitamine liposolubile este foarte important pentru evoluția afectării pulmonare cât și pentru evoluția bolii în ansamblu.

Persistența simptomelor digestive în fibroza chistică după stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului cu doze corespunzătoare de enzime pancreatice trebuie investigată suplimentar. În această situație este necesară

excluderea altor boli digestive, acute sau cronice: alergia la proteinele laptelui de vacă, boala celiacă, parazitoze intestinale ca giardiaza, boala Crohn, tumori abdominale. [4]

Boala celiacă (BC) este o afecțiune cu determinism genetic în care există un răspuns imun T-mediat la proteina glutenică din grâu, orz și secară. La expunerea la gluten a persoanelor predispuse, proteinele din sistemul major de histocompatibilitate (MHC) de clasă 1 sunt exprimate pe suprafața enterocitelor, ceea ce duce la apoptoza acestora. Prevalența în SUA este estimată la 1:100 [3]. Manifestările digestive sunt diaree cronică, distensie abdominală, vărsături, anorexie, scădere ponderală, și mai rar constipație, invaginație intestinală, prolaps rectal. Netratată, boala celiacă poate determina manifestări extradigestive nespecifice: anemie, osteoporoză, dermatită herpetiformă, alopecie, calcificări intracraniene etc. [3, 6] Diagnosticul se stabilește pe evidențierea anticorpilor antitransglutaminază (Ac ATG) IgA și IgG, care sunt cei mai specifici și sensibili. Deși biopsia vilozitară este gold-standardul diagnostic, aceasta nu mai este necesară atunci când pozitivarea anticorpilor ATG se corelează

cu sindromul clinic sugestiv, iar anticorpii antiendomisiu sunt pozitivi sau pacientul prezintă HLA de risc.[2]

Intoleranța primară la lactoză (IPL) este determinată de declinul fiziologic al activității lactazei, ce apare la mamifere după înțarcare. Această scădere a activității enzimei este dependentă de etnie: prevalența este de 15% la adulții de rasă albă, iar la nivel global este de 75%.

Simptomatologia IPL este reprezentată de meteorism, dureri abdominale, distensie abdominală, scaune acide, flatulență.

Tratamentul este cel de excludere din dietă a lactatelor sau de suplimentare cu lactază exogenă. Unii pacienți au activitate restantă a enzimei, fapt care le permite să consume totuși cantități mici de lactate fără a prezenta simptome (mai ales brânzeturi maturate și iaurturi cu fermenți vii. [3]

Prezentare de cazuri

Cazul 1 este al unui copil în vârstă de 1 an și 5 luni, diagnosticat cu fibroză chistică de la naștere, homozigot delF08, cu ileus meconial tratat conservator prin dezobstrucție nechirurgicală. După stabilirea diagnosticului de FC, s-au dovedit necesare nevoi crescute de enzime pancreatice de substituție. Evoluția nutrițională a fost dificilă inițial cu o curbă ponderală deficitară, deși s-a asigurat o alimentație corectă ce a fost mixtă, cu lapte matern și cu formule de lapte praf hipercaloric. Din acest motiv, diversificarea s-a efectuat în jurul vârstei de 7-8 luni, cu alimente corespunzătoare, menținându-se constant un deficit ponderal discret.

La vârsta de 1 an și 1 lună, copilul a prezentat o infecție intestinală cu Adenovirus, însoțită de sindrom de deshidratare refractar, ce a necesitat o spitalizare prelungită, de peste 2 săptămâni.

După externare, rezoluția simptomatologiei digestive a fost incompletă, cu meteorism abdominal accentuat, scaune steatoreice și scădere în greutate. Aceste simptome nu s-au ameliorat, în ciuda suplimentării dozelor de enzime pancreatice.

Datorită faptului că pacientul prezenta un sindrom persistent de malabsorbție, s-au luat în considerare alte posibilități clinice: intoleranța secundară la lactoză cât și alte boli

digestive cronice care asociază steatoree. S-a efectuat serologia specifică pentru boala celiacă anticorpii antitransglutaminază IgA au avut valori >200 U/ml, iar cei IgG au fost 74.4 U/ml, Aceste valori crescute au stabilit diagnosticul pozitiv de boală celiacă.

S-a considerat că episodul infecțios cu Adenovirus a fost un factor agravant pentru debutul și evoluția bolii celiace la vârsta când pacientul deja începuse să primească alimente cu conținut de gluten.

După stabilirea diagnosticului de BC, s-a recomandat o alimentație de excludere a glutenului, însă în evoluție a persistat meteorismul, intermitent și scaunele steatoreice, creșterea ponderală a fost în continuare nesatisfăcătoare, iar proba de digestie din scaun a obiectivat prezența grăsimilor. La 8 luni de la instituirea regimului fără gluten, anticorpii IgA ATG au rămas la aceleași valori ridicate, iar IgG au scăzut la 21.3 U/ml, dar încă peste valorile normale.

În contextul bolii celiace necontrolate clinic, s-a pus problema atât a unei compliance scăzute la regimul alimentar, cât și a unor surse ascunse de gluten în alimentația așa-zis restrictivă. După eliminarea alimentelor cu conținut scăzut și ascuns de gluten situația clinică a pacientului s-a ameliorat net, s-a obținut o curbă ponderală ascendentă, simptomele digestive au diminuat.

Cazul 2 este al unei fetițe diagnosticate cu FC la vârsta de 3 ani și 4 luni. În primul an de viață, copilul a prezentat creștere deficitară în greutate și scaune acide numeroase, aproximativ 10-12/zi atât înainte, cât și după diversificare fiind alimentată inițial cu lapte matern, ulterior mixt, cu formula de lapte praf. După vârsta de 1 an și 10 luni, mama începe să observe schimbarea pattern-ului scaunelor în aspect steatoreic. S-a pus problema unei boli celiace pentru care s-au făcut investigații specifice. Anticorpii antitransglutaminază au fost negativi, și în ciuda faptului că dieta restrictivă în gluten a ameliorat parțial simptomatologia digestivă, aceste modificări nu au putut fi atribuite bolii celiace.

La vârsta de 2 ani și 1 lună, pentru investigarea sindromului persistent de malabsorbție se efectuează test genetic de

intoleranță la lactoză, care este homozigot pentru serotipul specific (13910C/C, 2218G/G), stabilindu-se astfel, diagnosticul de intoleranță primară la lactoză.

Restricționarea alimentelor cu lactoză a ameliorat numărul și consistența scaunelor, însă acestea au persistat în a fi steatoreice în continuare, mai accentuate după unele alimente. A fost luată în considerare și o sensibilizare alimentară Ig G mediate care a fost pozitivă la testul Imupro, cu sensibilizare la cartof, ou și lapte. La excluderea acestor alimente, simptomatologia digestivă s-a ameliorat parțial (meteorismul a diminuat, scaunele au fost mai puțin acide și mai persistent steatoreice), menținându-se un deficit ponderal. La acest tablou clinic s-au asociat câteva infecții respiratorii cu tuse persistentă care a determinat efectuarea testului sudorii pentru excluderea diagnosticului de FC.

În urma rezultatului pozitiv, s-a efectuat și testul genetic pentru determinarea mutațiilor specifice și care a certificat diagnosticul de fibroză chistică, forma homozigotă de 1F508.

La această pacientă cu intoleranță primară severă la lactoză, intoleranțe alimentare mediate IgG și fibroză chistică cu insuficiență pancreatică, diagnosticul bolii principale a fost mascat de diareea cronică cu scaune acide. Evoluția clinică s-a ameliorat după instituirea tratamentului de substituție enzimatică și alimentație cu regim hipercaloric și eliminarea alimentelor la care s-au dovedit intoleranțe Ig G mediate, și, bineînțeles, a lactatelor.

Cazul 3 este al unui băiețel în vârstă de 3 ani și 5 luni, cu falimentul creșterii, scaune steatoreice, intermitent acide și distensie abdominală impresionantă. Copilul a fost investigat inițial pentru celiachie, însă anticorpii ATG IgA și IgG au fost negativi. Ulterior s-a stabilit diagnosticul de intoleranță primară la lactoză pe baza testului genetic la care copilul este homozigot pentru mutațiile specifice.

Pacientul a rămas în continuare suspect de fibroză chistică datorită persistenței steatoreei, în ciuda faptului că nu a prezentat și simptome respiratorii recurente/persistente. S-a efectuat dozarea elastazei pancreatice fecale pentru evidențierea insuficienței pancreatice, care a fost scăzută, cu o valoare sub 15

micrograme/g. Testul sudorii a fost pozitiv la două determinări consecutive (105mEq/L). Genotiparea a evidențiat prezența unei mutații delF08, cealaltă mutație neputând a fi determinată cu panelul folosit de laboratorul de genetică (29 mutații).

Evoluția clinică a acestui copil cu intoleranță primară la lactoză și fibroză chistică forma heterozigotă, a fost satisfăcătoare după tratament de substituție enzimatică, nutriție hipercalorică și aport exogen de lactază la fiecare masă cu lactate.

Discuții

Simptomele digestive din fibroza chistică pot masca uneori alte afecțiuni digestive, cât și intoleranțe sau alergii alimentare.

Atât boala celiacă, cât și FC, sunt caracterizate de un sindrom de malabsorbție al lipidelor, care, cât timp nu este corectat va avea ca și consecință stagnarea ponderală.

Datorită faptului că în literatura de specialitate sunt citate asocieri frecvente ale celiachiei cu fibroza chistică, se pune întrebarea dacă este vorba de o coincidență sau există factori predispozanți, posibil genetici, care intercondiționează asocierea acestora.

În sistemul de histocompatibilitate, complexul HLA DQ2/DQ8 este un factor de risc pentru apariția bolii celiace, iar fibroza chistică ar putea fi un factor de risc în plus pentru pacienții cu HLA de risc pentru boala celiacă. [8] Prevalența bolii celiace la pacienții cu fibroză chistică pare să fie mai mare decât în populația generală. [1]

Un studiu american din 2006 a descoperit o legătură între infecția cu Rotavirus și dezvoltarea autoimunității din boala celiacă la persoanele cu predispoziție genetică. [7]

În primul dintre cazurile descrise în această prezentare, diagnosticul bolii celiace a urmat unei infecții digestive cu Adenovirus, ceea ce ar putea reprezenta un determinism în declanșarea bolii celiace pe un teren genetic predispus și deja sensibilizat la gluten prin aportul alimentar. Autoimunitatea s-a dovedit a fi un proces complex, greu de înțeles și care încă are multe necunoscute legate de factorii declanșatori în anumite afecțiuni.

S-a dovedit că boala celiacă poate fi

tratată complet prin excluderea glutenului din alimentație, fapt dovedit prin scăderea rapidă a anticorpilor ATG, atât IgA cât și IgG. [5]

Cu toate acestea, o dietă exclusiv fără gluten nu este deloc ușor de realizat în condițiile vieții moderne. Există numeroase surse ascunse de gluten, care pot scăpa atenției familiei și pacienților chiar bine instruiți și care pot întreține simptomatologia și duce astfel la dificultăți în abordarea diagnostică și terapeutică. În acest caz, foarte importantă este anamneza, cât și atenționarea pacientului și familiei sale despre sursele mai puțin evidente de gluten. Câteva dintre acestea sunt: excipienții din medicamente, iaurtul cu fructe, ketchup-ul, muștarul, guma de mestecat.

Intoleranța primară la lactoză este determinată de un polimorfism T/C al genei MCM6 și are o prevalență globală de 75%. Severitatea este dată de genotipul homozigot 13910 C/C.

Se poate pune întrebarea dacă asocierea intoleranței primare la lactoză și a fibrozei chistice la unii pacienți este o coincidență sau există o condiționare genetică. Studiile epidemiologice au dovedit că frecvența genotipului homozigot C/C pentru intoleranța la lactoză la pacienții cu fibroză chistică este aceeași ca în populația generală.

La unul dintre pacienții prezentați, simptomele acestei afecțiuni au fost ameliorate până la dispariție prin suplimentarea exogenă de lactază în condițiile re-introducerii alimentației lactate, care este importantă pentru dezvoltarea copilului și asigurarea unui aport caloric crescut necesar în FC.

Concluzii

Patologia digestivă cronică asociată fibrozei chistice poate duce la dificultăți de diagnostic, sindromul de malabsorbție al grăsimilor prezente în cele două boli, fiind similar. De asemenea, simptomatologia digestivă asociată poate duce la întârzierea diagnosticului de fibroză chistică, ceea ce este de cele mai multe ori în detrimentul evoluției clinice ulterioare a pacienților.

Am considerat necesară expunerea acestor cazuri, întrucât ele au reprezentat reale probleme de diagnostic și intervenție

terapeutică, în condițiile în care FC este o afecțiune foarte polimorfă, multisistemică, în care fiecare pacient are caracteristici individuale, atât în cadrul bolii digestive cât și în a celei pulmonare.

Clinicianul trebuie să aibă în vedere că în situația în care o boală digestivă cronică nu are evoluția estimată în condițiile unui tratament corect și a unei bune compliance din partea pacientului, trebuie să se gândească la existența altor factori/afecțiuni care pot interfera cu răspunsul clinic nefavorabil și să nu exclude niciodată din start o astfel de posibilitate!

Este cu atât mai important de realizat un diagnostic rapid, cu cât prezența și persistența a doua boli cu afectare digestivă poate agrava malnutriția pacienților, ceea ce va duce la o recuperare mult mai dificilă și va avea un impact general asupra evoluției bolii cu prognostic mai sever.

Bibliografie

- [1.] Fluge G, Olesen H et al. Co-morbidity of cystic fibrosis and celiac disease in Scandinavian cystic fibrosis patients. *J of Cyst Fibros* 2009, 8, 198-202.
- [2.] Husby S, Koletzko S et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of Celiac Disease. *JPGN* 2012. 54.1.
- [3.] Kliegman R, Stanton B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier 2016, 1835-1840.
- [4.] Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. *Br Med Bull*, 1992 Oct; 48(4):847-59.
- [5.] Pagola M, Ortiz-Paranza L et al. Two year follow-up of antitransglutaminase auto-antibodies among celiac children on gluten-free diet: comparison of IgG and IgA. *J of Autoimmunity* 2007 Mar; 40 (2): 117-21.
- [6.] Pohl J, Judkins J et al. Cystic fibrosis and Celiac disease: both can occur together. *Clin Ped*. 2010, XX(X), 1-3
- [7.] Stene L, Honeman M, Hoffenberg E et al. Rotavirus infection Frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Amer. J Gastroenterol* 2006, 101: 2333-2340.
- [8.] Walkowiak J, Blask-Osipa A. et al. Cystic fibrosis is a risk factor for celiac disease. *Acta Biochim Pol*. 2010; 57(1):115-8.