



Eveniment dedicat aniversării
a 65 de ani de la fondarea
Academiei de Științe a Moldovei

Conferința internațională

PEDIATRIA FĂRĂ FRONTIERE

ediția II



19–20 iunie 2026,
Academia de Științe a Moldovei
Chișinău, Republica Moldova



Conferință internațională

Pediatria fără frontiere

Sub redacția prof.univ. m.c. AȘM Svetlana Șciuca



**Eveniment dedicat aniversării
a 65 de ani de la fondarea
Academiei de Științe a Moldovei**

19-20 iunie 2026

Chișinău, 2026

Editor: Svetlana Sciuca – membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Machetare: Cristina Tomacinschii, Corina Conica

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

"Pediatria fără frontiere", conferință internațională (2026 ; Chișinău).

Conferință internațională "Pediatria fără frontiere", 19-20 iunie 2026 / sub redacția: Svetlana Șciuca. – Chișinău : [S. n.], 2026 (Print-Caro). – 408 p. : fig. color, tab.

Antetit.: Academia de Științe a Moldovei, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Institutul Mamei și Copilului. – Texte, rez.: lb. rom., engl. – Ref. bibliogr. la sfârșitul art. – [100] ex.

ISBN 978-5-85748-419-7.

Text : nemediat.

616-053.2(082)=135.1=111

P 48

Tipar: Print-Caro, mun. Chișinău, str. Columna, 170

	Cuprins	Pag.
1.	Programul Conferinței	
2.	When should we suspect inflammatory bowel disease in children? alarm signs and early diagnosis- <i>Trandafir Laura Mihaela, Ghiga Gabriela, Gimiga Nicoleta, Bogdan Rotaru, Diana Claudia Dănilă, Cojocaru Elena, Gabriela Păduraru</i>	22
3.	Actualități în abordarea clinică a alergiei alimentare la copii- <i>Ecaterina Stasii, Olesia Nicu, Irina Moldovanu</i>	46
4.	The role of maternal and neonatal factors in the development of childhood obesity- <i>Oana Mărginean</i>	53
5.	Hipereozinofilia la sugar <i>Rodica Selevestru</i>	56
6.	Impactul polimorfismelor genetice în trombocitopenia imună- <i>Vasile Eduard Roșu, Ingrith Miron, Cristina Gavrilovici, Solange Tamara Roșu</i>	63
7.	Mai mult decât o «pneumonie atipică»: provocările clinice și controlul răspunsului inflamator în infecția cu mycoplasma pneumoniae la copii. <i>Liuba Neamțu, Svetlana Șciuca, Ianoș Adam</i>	65
8.	Coxsackieviruses and hand, foot and mouth disease in primary care in arid-climate countries: a pediatric case report- <i>Galina Scerbacova, Angela Manic</i>	76
9.	O patologie fără frontiere – malaria în urgențele pediatrice- <i>Solange Tamara Roșu, Aurelia Damian, Carmen Olaru, Simona Mihaela Baciuc, Eduard Vasile Roșu</i>	84
10.	Comorbidități structurale: de ce europa de est a răspuns mai sever la șocul pandemic covid-19?- <i>Viorel Țarcă, Elena Țarcă</i>	85
11.	Tusea cronică la copil: algoritm diagnostic și terapeutic- <i>Svetlana Șciuca</i>	86
12.	Contribuția patologiei cronice materne la apariția rezultatelor adverse la nou-născut- <i>Curteanu Ala, Jitarciuc Ala, Carauș Tatiana, Vlasov Diana</i>	98
13.	Dincolo de boală: adaptarea emoțională și integrarea socială a copilului cu afecțiuni cronice- <i>Mariana Filimon-Ceahlău, Svetlana Șciuca</i>	107
14.	Ileusul meconial, manifestare digestivă precoce în fibroza chistica- <i>Țarcă Elena, Cojocaru Elena, Țarcă Viorel</i>	110
15.	De ce este sugerat diagnosticul pozitiv în afecțiunile congenitale digestive La copilul prematur?- <i>Aliona Pisarenco,</i>	111
16.	Heterogenitate tumorală și răspuns terapeutic în tumora Wilms bilaterală- <i>Elena Cojocaru, Laura Mihaela Trandafir, Elena Țarcă</i>	113
17.	Duplicare pielo-ureterală asociată cu hidronefroză obstructivă și hipoplazie ureterală severă la un copil de 1 an: prezentare de caz și corelație clinico-morfologică- <i>Bernic Jana, Roller Victor, Petrovici Vergil, Ciuntu Angela, Bernic Valentin, Fălceanu Valeria, Gudumac Eva, Ionescu Sebastian</i>	114
18.	Tratamentul chirurgical mini-invaziv combinat într-un caz de tumoră al ileonului. omiterea diagnosticului imagistic. dovezile actuale- <i>Veaceslav Boian, Andrei Draganel, Igor Ambros</i>	125
19.	Formațiunile tumorale ovariene la copil - abordare diagnostica si terapeutica- <i>Elena Hanganu, Dana Ioana Luca, Paula Lungociu, Valentin Munteanu, Sofia Ioana Hanganu, Dina Al Namat-Rosca</i>	128
20.	Peritonitele biliare postoperatorii – dificultăți de diagnostic și tratament. strategia celor mai eficiente mijloace de diagnostic și tratament- <i>Scutaru Rodica, Gudumac</i>	129

	<i>Eva, Bernic Jana</i>	
21.	Traumatism vascular femural complex la copil: controlul hemoragiei și reconstrucția arterială cu grefă autologă venoasă- <i>Alina Dănilă, Vladislav Buga, Eva Gudumac, Olesea Țurcan, Elena Cojocaru, Tatiana Pasicovschi, Ludmila Chiriac, Valeria Dănilă</i>	133
22.	Repere de diagnostic endoscopic si ph-metrie nictemerala ale refluxului gastro-esofagian patologic la copii- <i>Ianos Adam, Consuela Adam</i>	135
23.	Neonatal screening for severe t- and b-cell lymphopenia in ukraine: 2022–2025 summary- <i>Oksana Boyarchuk, Halyna Makukh, Alla Volokha, Anastasiia Bondarenko, Nataliia Mytsyk, Oksana Barvinska, Ivanna Shymanska, Yuliia Pohuliai , Mykola Veropotvelyan, Anastasiia Havilei, Marharyta Hurina, Yaryna Romanyshyn, Maryna Trophymova, Iryna Hrabovska, Oksana Malko, Tetiana Tsanko, Oksana Tykholaz, Oleksandr Lysytisia, Nataliia Samonenko, Nataliia Olkhovych</i>	138
24.	Rare diseases in the era of personalized medicine: from past challenges to the future of medicine- <i>Natalia Ușurelu, Alina Nicolescu, Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Dan-Cristian Ușurelu, Iulia Coliban, Doina Secu, Victoria Sacară, Isabela Tarcomnicu, Andreea Cunița-Tutulan, Călin Deleanu, Sergiu Gladun</i>	140
25.	Hipertensiunea pulmonară la copil: între suspiciune clinică, evaluare multimodală și tratament personalizat- <i>Lucia Pirțu, Veronica Eșanu, Iulia Rodoman, Olga Ciuhrii, Corina Cebotari, Ina Palii</i>	151
26.	Neutropenia as a marker of primary immunodeficiency- <i>Anastasiia Bondarenko, Anna Hilfanova</i>	152
27.	Autoinflammatory diseases in children- <i>Yuriy Stepanovskyy</i>	153
28.	Fibroza chistică la copii: analiză clinică, perspective diagnostice și terapeutice- <i>Svetlana Șciuca, Conica Corina, Dorina Efros, Rodica Selevestru</i>	154
29.	Evaluarea integrativă a biomarkerilor inflamatori ca predictorii ai infecției neonatale <i>Călugăreanu Carolina, Curteanu Ala</i>	163
30.	Aspecte clinico-evolutive în managementul copilului cu displaziei bronhopulmonare și amiotrofiei spinală- <i>Aliona Cotoman, Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Victoria Sacara</i>	169
31.	Afectarea sistemului respirator ca fereastră diagnostică în erorile înnașcute ale imunității la copil- <i>Cristina Tomacinschii, Șciuca Svetlana</i>	171
32.	Autism spectrum disorder in the republic of moldova: epidemiology, genetic markers, and serum free copper as a metabolic biomarker- <i>Victoria Sacara, Nadejda Gamurara, V. Egorov, Daniela Blanita, Iulea Coliban, Doina Secu, C. Boiciuc, Natalia Ușurelu, Cristina Rusu</i>	182
33.	Profilaxia primară a tulburărilor de neurodezvoltare la copii- <i>Jitarciuc Ala, Curteanu Ala</i>	190
34.	Supraviețuirea copilului mic în republica moldova: de la statistici la abordări strategice și practici clinice modern- <i>Tatiana Carauș</i>	193
35.	Mimicking congenital disorders of glycosylation: pitt-hopkins syndrome—clinical case reports- <i>Daniela Blăniță, Andreea Cunița-Tutuleanu, Alina Nicolescu, Calin Deleanu, Eva Morava, Natalia Ușurelu</i>	196
36.	The phenotypic and molecular spectrum of pediatric patients with mitochondrial involvement- <i>Secu Doina, Blăniță Daniela, Ușurelu Natalia, Sacară Victoria</i>	205

37.	Spinal muscular atrophy: clinical aspects and genotype-phenotype correlations in the assessment of disease severity- <i>Coliban Iulia, Blăniță Daniela, Egorov Vladimir, Ușurelu Natalia, Sacară Victoria</i>	216
38.	Stenoza totală a bronhiilor lobare superioare drepte – anomalie bronșică rară la copil- <i>Iana Coropceanu-Uzun, Alina Dănilă, Svetlana Șciuca</i>	218
39.	Obstrucția bronșică prin corp străin la copil: importanța anamnezei și a bronhoscopiei precoce - <i>Jecova Svetlana, Tomacinschii Cristina, Diana Rotaru-Cojocari, Șciuca Svetlana, Mariana Guzman, Ina Garbi, Valentina Simboteanu</i>	223
40.	Eozinofilia severă ca manifestare atipică a erorilor înnăscute ale imunității la copil: de la suspiciune alergologică la diagnostic imunologic- <i>Cristina Tomacinschii, Svetlana Șciuca, Mihaela Bătăneanț</i>	232
41.	Hipereozinofilia la copil: între boala alergică și toxocaroză – provocări diagnostice- <i>Corina Rotaru-Lungu</i>	242
42.	Hemosideroza pulmonară idiopatică- <i>Șciuca Svetlana, Hîncu Cristina, Selevestru Rodica, Țurea Valentin</i>	250
43.	Sindromul inflamator multisistemic asociat covid-19: particularități clinice într-o serie de cazuri pediatrice- <i>Conica Corina, Svetlana Șciuca</i>	257
44.	Spectrul clinic al fibrozei chistice: același diagnostic – evoluții diferite- <i>Efros Dorina, Buga Nelea, Șciuca Svetlana, Rusu Ludmila</i>	260
45.	Complicațiile pleuro-pulmonare în fibroza chistica – de la patogeniza la management- <i>Rusu Ludmila, Buga Nelea</i>	268
46.	Aspergiloza pulmonară la un pacient cu fibroză chistică: provocări diagnostice și terapeutice- <i>Nelea Buga, Ludmila Rusu, Svetlana Șciuca</i>	272
47.	Sindrom de lob mediu din alergie respiratorii la copil – caz clinic- <i>Selevestru Rodica, Slivca Ilinca, Cojocari Aurelia, Jecova Svetlana, Stasii Ecaterina, Șciuca Svetlana</i>	280
48.	Hemangiomul laringian pediatric: o capcană diagnostică în fața simptomelor respiratorii recurente- <i>Corina Cebotari, Lucia Pîrțu, Veronica Eșanu, Iulia Rodoman, Olga Ciuhrii, Eugenia Damaschin, Șciuca Svetlana, Ina Palii</i>	288
49.	Anevrism sacciform gigant de aortă abdominală la un copil de 6 ani: de la colici abdominale la proteză aorto-iliacă- <i>Veronica Eșanu, Lucia Pîrțu, Valeriu Eșanu, Iulia Rodoman, Olga Ciuhrii, Corina Cebotari, Eugenia Damaschin, Ina Palii</i>	291
50.	Când EKG-ul dezvăluie genetica: repolarizare ventriculară prelungită secundară mutației scn5a la copil- <i>Eugenia Damaschin, Lucia Pîrțu, Veronica Eșanu, Iulia Rodoman, Olga Ciuhrii, Corina Cebotari, Ina Palii</i>	294
51.	Hipertensiunea pulmonară primară la copil: de la semne clinice discrete la diagnostic tardiv cu impact hemodinamic major- <i>Ciuhrii Olga, Pîrțu Lucia, Corina Cebotari, Eugenia Damaschin, Eșanu Veronica, Rodoman Iulia, Palii Ina</i>	297
52.	Managementul multidisciplinar al unui nou-născut diagnosticat cu sindromul Pierre Marie-Robine – <i>Victoria Anghel</i>	300
53.	Infecția cu bocavirus uman la copil cu ihtioză: aspecte clinico-terapeutice – <i>Ludmila Munteanu, Cristina Tomacinschii, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca,</i>	302
54.	Utilizarea tehnologiilor novatorii metagenomice și analiza microbiotei gastrice în gastroduodenita cronică la copii- <i>Tatiana Raba, Olga Burduniuc, Svetlana Colac</i>	312
55.	Predicția prognosticului în chirurgia refluxului vezico-ureteral la copii – <i>Victor</i>	315

	<i>Roller, Valeria Fălceanu, Jana Bernic</i>	
56	Hernia paraduodenală stângă o anomalie congenitală rară. Prezentare de caz – <i>Iurie Nepaliuc, Natalia Șipitca, Elena Gheras, V.Mihalcean,</i>	320
57	Prolapsul rectal la copii – revizuire narativă a abordărilor chirurgicale – <i>Vladimir Dubovicensco, Veaceslav Boian, Jana Bernic</i>	325
58	Analytical performance of the fluorometric method in the early diagnosis of phenylketonuria: The experience of the imc neonatal screening laboratory over the 2015–2025– <i>Dan-Cristian Usurelu, Ecaterina Pavlovski, Tagadiuc Olga, Alina Nicolescu, Călin Deleanu</i>	329
59	Rolul metodei clinico-genealogice în practica geneticianului pediatru: exemplul fibrozei chistice – <i>Natalia Barbova</i>	338
60	Fibroza chistică la adolescent—capcană de diagnostic: prezentare de caz – <i>Mădălina Andreea Donos, Lorena Mihaela Manole, Elena-Lia Spoială, Dana-Teodora Anton-Păduraru, Elena Cojocaru, Lăcrămioara Ionela Butnariu, Gabriela Ghiga, Gabriela Păduraru, Nicoleta Gimiga, Alina Mariela Murgu, Laura Mihaela Trandafir,</i>	347
61	Scintigrafia de perfuzie pulmonară în bolile bronhopulmonare la copii: integrare diagnostică, monitorizare funcțională și corelații clinico-biologice - <i>Alina Dănilă, Eva Gudumac, Jana Bernic</i>	348
62	Evaluarea comorbidităților cardiometabolice la copiii și adolescenții cu obezitate: corelații clinice, antropometrice și biologice – <i>Lorena Mihaela Manole, Laura Otilia Boca, Mădălina Andreea Donos, Lia Elena Spoială, Ioana Vasiliu, Gabriela Ghiga, Gabriela Păduraru, Nicoleta Gimiga, Iulia Margasoiu, Laura Mihaela Trandafir,</i>	358
63	Reviu anual al cazurilor de persistență a ductului arterial la copiii prematuri din secția reanimare nou-născuți de nivel III - <i>Victoria Sîsoev, Ala Curteanu</i>	361
64	Particularitățile afectării cardiovasculare la nou-născuții cu hidrops fetal non-imun – <i>Anastasia Neagu, Larisa Criveanscaia</i>	369
65	Procesul inflamator intestinal la debut: între suspiciune clinică și confirmare diagnostică, raport de caz – <i>Ion Mihu, Tatiana Ivas, Valentina Simboreanu, Ionuț Mihu</i>	370
66	Factori prognostici ai complicațiilor în ingestia de corpuri străine la copil: experiența unui centru terțiar de urgență pediatrică – <i>Lăcrămioara Fodor, Laura Mihaela Trandafir</i>	381
67	Evaluarea comparativă a ecografiei, scintigrafiei, a tomografiei computerizate, rezonanței magnetice nucleare pentru aprecierea afecțiunilor tumorale chistice al rinichilui la copii – <i>Jana Bernic, Victor Roller, Valeria Fălceanu</i>	395
68	Avantajele tratamentului chirurgical minim invaziv al bolii pilomidale la copii – <i>Elena Gheras, Iurie Nepaliuc</i>	399
69	Abordarea multidisciplinară a neurotoxicității în sepsisul pediatric: caz clinic – <i>Aliona Catrinescu, Ludmila Chiriac, Jana Bernic</i>	406
70	Burnout în pediatrie - <i>Elena Donisa, Anca Ivanov, Alina Murgu, Eduard Vasile Roșu,</i>	408

Conferința internațională „Pediatria fără frontiere”

19-20 iunie 2026

Sala Azurie, Academia de Științe a Moldovei

9³⁰ – 9⁵⁰ Deschiderea Conferinței

Mesaje de salut

Emil Ceban – Ministrul Sănătății, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med.

Ion Tighineanu – Președintele Academiei de Științe a Moldovei, academician

Olga Cernetchi – Prim-Prorector, prorector pentru activitate didactică și management academic, dr.hab.șt.med., profesor universitar, membru corespondent al AȘM, USMF „Nicolae Testemițanu”

Eva Gudumac – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediátrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Sebastian Ionescu – Membru de Onoare al Academiei de Științe a Moldovei, Membru de onoare al Academiei Oamenilor de Știință din România, dr.hab.med., profesor universitar, Disciplina chirurgie și ortopedie pediatrică, Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila”, Clinica chirurgie și ortopedie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S.Curie”, Bucuresti, România.

Svetlana Sciuca – membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

I sesiune 9⁵⁰-13²⁰. *Inflamația în pediatrie – între infecție, alergie și boli cronice*

Moderatori:

- **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Laura Mihaela Trandafir** – profesor universitar habilitat, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Șef Secție gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf.Maria”, Iași, România
- **Ecaterina Stasii**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Alergologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Țarcă Elena**, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

1. **Când suspectăm boala inflamatorie intestinală la copil? Semne de alarmă și diagnostic precoce** – *Laura Mihaela Trandafir*, profesor universitar, *Ghiga Gabriela*, Dr., șef lucrări, *Gimiga Nicoleta*, Dr., asist.univ., *Diana Claudia Dănilă*, doctorand, *Gabriela Păduraru*, Dr., asist.univ., *Cojocaru Elena*, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, *Bogdan Rotaru*, pediatru gastroenterolog, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România (15 min)
2. **Actualități în abordarea clinică a alergiei alimentare la copii** – *Ecaterina Stasii*, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Alergologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
3. **Rolul factorilor maternal și neonatal în determinismul obezității la copil** – *Oana Mărginean*, profesor universitar, Clinica Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „George Emil Palade”, Tîrgu Mureș, România (15 min)
4. **Hipereozinofilia la sugar** – *Rodica Selevestru*, conf.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
5. **Impactul polimorfismelor genetice în trombocitopenia imună** – *Roșu Eduard Vasile*, medic primar pediatru, asist.univ., *Miron Ingrith*, profesor universitar, *Gavrilovici Cristina*, prof. univ., *Solange Tamara Roșu*, conf.univ., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România (15 min)
6. **Mai mult decât o „pneumonie atipică”: provocările clinice și controlul răspunsului inflamator în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* la copii** – *Liubovi Neamțu*, dr.șt.med., șef Secție pediatrie, Spitalul Clinic Municipal de Copii (10 min)
7. **Infecția cu virusul Coxsackie în practica pediatrică** – *Galina Scerbacova*, Specialist Pediatric, MedCare Hospitals and Medical Centers, *Angela Manic*, general practitioner, Wellbeing Clinic, Dubai, United Arab Emirates (15min)
8. **O patologie fără frontiere: malaria în urgențele pediatrice** – *Solange Tamara Roșu*, conf. Univ., *Eduard Vasile Roșu*, medic primar pediatru, asist.univ., *Aurelia Damian*, medic primar pediatru, *Carmen Olaru*, medic primar pediatru, *Simona Baci*, medic primar medicina de urgență, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România (15 min)
9. **Comorbidități structurale: De ce Europa de Est a răspuns mai sever la șocul pandemic COVID-19?** – *Țarcă Viorel*, Facultatea de Medicină, Universitatea Apollonia, *Țarcă Elena*, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România (15 min)

10. **Tusea cronică la copil – algoritm diagnostic și terapeutic – Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
11. **Contribuția patologiei cronice materne la apariția rezultatelor adverse la nou-născuți – Ala Curteanu**, conferențiar cercetător, dr.hab.șt.med., șef Laborator perinatologie, **Ala Jitarciuc**, dr.șt.med., **Tatiana Carauș**, dr.șt.med., Laborator de Perinatologie, Institutul Mamei și Copilului, **Helen Prytherch**, PhD, MPH, Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, Project Director, Moldovan Swiss Project „Healthy Life: Reducing the Burden of Noncommunicable Diseases”, Basel, Switzerland (15 min)
12. **Dincolo de boală: adaptarea emoțională și integrarea socială a copilului cu maladii cronice – Mariana Filimon-Ceahlău**, dr.șt.med., asist.univ., USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
13. **Copilul sănătos în sezonul rece. Reducerea vulnerabilității în infecțiile de iarnă – Cristina Gavrilovici**, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, șef Secția Clinică I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria” Iași, România (15 min)

II sesiune 13³⁰-15³⁰ Inovații și provocări în chirurgia pediatrică

Moderatori:

- **Eva Gudumac** – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Coordonator Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Sebastian Ionescu** – Membru de Onoare al Academiei de Științe a Moldovei, Membru de onoare al Academiei Oamenilor de Știință din România, dr.hab.med., profesor universitar, Disciplină chirurgie și ortopedie pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Clinica chirurgie și ortopedie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, București, România.
- **Jana Bernic** – profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Catedră de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Cojocar Elena**, profesor universitar, dr.hab.med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

1. **Ileusul meconial – manifestare digestivă precoce în fibroza chistică –** *Țarcă Elena*, conferențiar universitar, *Cojocaru Elena*, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, *Țarcă Viorel*, Facultatea de Medicină, Universitatea Apollonia, Iași, România (15 min)
2. **De ce este sugerat diagnosticul pozitiv în afecțiunile congenitale digestive la copilul prematur?** – *Aliona Pisarenco*, dr.șt.med., asist.univ., șefa secție Chirurgie nou-născuți, *Ina Revenco*, dr.șt.med., chirurg pediatru, asist.univ., Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic Chirurgie Pediatrică academician „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Iurie Grosu*, medic primar chirurgie, Spitalul municipal „Anton Cicu”, Tecuci, România (15 min)
3. **Heterogenitate tumorală și răspuns terapeutic în tumora Wilms bilaterală** – *Cojocaru Elena*, profesor universitar, *Laura Mihaela Trandafir*, profesor universitar, *Țarcă Elena*, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România (15 min)
4. **Duplicare pielo-ureterală asociată cu hidronefroză obstructivă și hipoplazie ureterală severă la un copil de 1 an: prezentare de caz și corelație clinico-morfologică** – *Jana Bernic*, prof.univ.,dr.hab.șt.med., șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, *Victor Roller*, asist.univ., *Valeria Fălceanu*, medic rezident, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, *Vergil Petrovici*, dr.șt.med., Serviciul de anatomie patologică pediatrică, Institutul Mamei și Copilului, *Valentin Bernic*, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, *Sebastian Ionescu* – Membru de Onoare al Academiei de Științe a Moldovei, Membru de onoare al Academiei Oamenilor de Știință din România, dr.hab.med., prof.univ., Disciplină chirurgie și ortopedie pediatrică, UMF „Carol Davila”, Clinica chirurgie și ortopedie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S.Curie”, București, România (15min)
5. **Tratamentul chirurgical mini-invaziv combinat într-un caz de tumoră al ileonului** – *Veaceslav Boian*, dr.șt.med., asist.univ., *Andrei Draganel*, asist.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Igor Ambros*, vice director Chirurgie, Institutul Mamei și Copilului (10 min)

6. **Formațiunile tumorale ovariene la copil – abordare diagnostică și terapeutică** – *Elena Hanganu, Dana Ioana Luca, Paula Lungociu, Valentin Munteanu, Sofia Ioana Hanganu, Dina Al Namat-Rosca*, Universitatea de Medicina si Farmacie „Grigore T Popa”, Spitalul Clinic de Urgente pentru Copii „Sf.Maria”, Secția Clinica Chirurgie Pediatrica I, Iași, România (15 min)
7. **Peritonitele biliare postoperatorii – strategia celor mai pozitive mijloace de diagnostic și tratament** – *Rodica Pociumban*, chirurg ped, Centrul Național Științifico-Practic Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului, *Eva Gudumac*, Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Coordonator Centrul Național Științifico-Practic Chirurgie Pediatrică, „Natalia Gheorghiu”, acad, prof.univ.,dr.hab.șt.med. Catedra chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
8. **Traumatism vascular femural complex la copil: controlul hemoragiei și reconstrucția arterială cu grefă autologă venoasă** – *Alina Dănilă*, dr.șt.med., asist.univ., *Vladislav Buga*, chirurg vascular, *Eva Gudumac*, dr.hab.șt.med., prof.univ., acad. AȘM, *Olesea Țurcan*, medic anesteziolog, *Elena Cojocar*, medic reanimatolog, *Tatiana Pasicovschi*, dr.șt.med., medic reanimatolog, *Ludmila Chiriac*, doctorand, șef secție reanimare chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, CNȘP Chirurgie pediatrică, acad., „Natalia Gheorghiu”, *Valeria Dănilă*, studentă, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
9. **Repere de diagnostic endoscopic si pH-metrie nictemerală ale refluxului gastro-esofagian patologic la copii** – *Ianoș Adam*, asist.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)

III sesiune 15³⁰-18³⁰. Maladii rare în practica pediatrică – actualități în conduita medicală

Moderatori:

- *Ina Palii*, profesor universitar, dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- *Anastasia Bondarenco*, profesor universitar, dr.șt.med., șef Catedră Pediatrie, Imunologie, Infecții, Boli Rare, Universitatea Internațională Europeană, Kiev, Ucraina
- *Natalia Ușurelu* – conf. cercet., dr.șt.med., șef Laborator Profilaxia Patologiilor Ereditare, Centrul de Sanatate a Reprodusei si Genetică Medicală, Institutul Mamei și Copilului.
- *Yurii Stepanovskyi*, MD, PhD, asociate prof., Department of Pediatrics, Immunology, Infectious and Rare Diseases, International European University, Kyiv, Ukraina

1. **Screening-ul neonatal în imunodeficiența severă combinată în Ucraina** – *Aastasia Bondarenco*, dr.st.med., prof.univ., șef Catedră Pediatrie, imunologie, infecții și boli rare, Universitatea Internațională Europeană, *Oksana Boyarchuk, Halyna Makukh, Alla Volokha, Nataliia Mytsyk, Oksana Barvinsk, Ivanna Shymanska, Yuliia Pohuliai, Mykola Veropotvelyan, Anastasiia Havilei, Marharyta Hurina, Yaryna Romanyshyn, Maryna Trophymova, Iryna Hrabovska, Oksana Malko, Tetiana Tsanko, Oksana Tykholaz, Oleksandr Lysytsia, Nataliia Samonenk, Nataliia Olkhovych*, Kiev, Ucraina (15 min)
2. **Bolile rare în era medicinei personalizate: de la provocările trecutului la medicina viitorului** – *Natalia Ușurelu*, conf. cercet., dr.șt.med., șef Laborator Profilaxia Patologiilor Ereditare, Centrul de Sanatate a Reprodusei și Genetică Medicală, Institutul Mamei și Copilului; *Isabela Tarcomnicu*, dr. Chimie, Lab Medical CytoGenomic, *Călin Deleanu*, inginer chimist, dr. chimie, cercetător II, Institutul Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, București, România (15 min)
3. **Hipertensiunea pulmonară la copil: între suspiciune clinică, evaluare multimodală și tratament personalizat** – *Ina Palii*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, *Lucia Pîrțu*, conf.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
4. **Neutropeniile la copii** – *Anastasia Bondarenco*, dr.st.med., prof.univ., șef Catedră Pediatrie, imunologie, infecții și boli rare, Universitatea Internațională Europeană, *Anna Hilfanova*, Department of Dermatovenerology, Allergy, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev, Ucraina (15 min)
5. **Maladii autoinflamatorii la copii** – *Yurii Stepanovskyi*, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Immunology, Infectious and Rare Diseases, International European University, Kyiv, Ukraine (15 min)
6. **Fibroza chistică la copii: analiză clinică, perspective diagnostice și terapeutice** – *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, *Conica Corina*, doctorand, *Dorina Efros*, doctorand, *Rodica Selevestru*, conf.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
7. **Evaluarea integrativă a biomarkerilor inflamatori ca predictor ai infecției neontale cu debut precoce** – *Carolina Călugăreanu*, dr.st.med., Institutul Mamei și Copilului (15 min)

8. **Aspecte clinico-evolutive în managementul copilului prematur cu displazie bronhopulmonară și amiotrofie spinală – Aliona Cotoman**, dr.șt.med., pediatru pneumolog, Institutul Mamei și Copilului (15 min)
9. **Afectarea sistemului respirator ca fereastră diagnostică în erorile înăscute ale imunității la copil – Cristina Tomacinschi**, doctorand, **Sciuca Svetlana**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
10. **Autism spectrum disorder in the Republic of Moldova: epidemiology, genetic markers, and serum free copper as a metabolic biomarker – Victoria Sacară**, dr.hab.șt.biol., conf.cercet., Laboratorul Genetica Moleculară, Centrul Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală, Institutul Mamei și Copilului, **Cristina Rusu**, Regional Centre of Medical Genetics, Clinical Children Emergency Hospital St. Mary, Iasi, Romania (15 min)
11. **Profilaxia primară a tulburărilor de neurodezvoltare la copii – Ală Jitarciuc**, dr.șt.med, cercetător științific superior, Laboratorul de perinatologie, Institutul Mamei și Copilului (10 min)
12. **Supraviețuirea copilului mic în Republica Moldova: de la statistici la abordări strategice și practici clinice moderne – Tatiana Carauș**, dr.șt.med, cercetător științific superior, Laboratorul de perinatologie, Institutul Mamei și Copilului (10 min)

Discuții

20 iunie 2026

I sesiune 9⁰⁰-14⁰⁰. Provocări clinice în pediatria contemporană: voci noi – cazuri reale

Moderatori

- **Oana Mărginean**, profesor universitar, Clinica Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „George Emil Palade”, Tîrgu Mureș, România
- **Tatiana Raba**, conf.univ., dr.hab.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Rodica Selevestru**, conf.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Mihaela Bataneanț**, UMF „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara, România
- **Alina Danilă**, asistent univ., dr.șt.med., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

1. **Masca tulburărilor congenitale ale glicozilării: Sindrom Pitt-Hopkins – Blanița Daniela**, doctorand, medic genetician, Lab Profilaxia Patologiilor Ereditare, Institutul Mamei și Copilului; **Alina Nicolescu**, dr.chimie, Institutul Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, Iași, România; **Andreea Tutulan-Cunița**, dr.biologie moleculară, Laboratorul Medical CytoGenomic, București, România; **Eva Morava**, prof. pediatrics, Department of Genomics and Genetic Science, ICAHN School of Medicine, New-York, USA (15 min)
2. **Misterul maladiilor mitocondriale – Secu Doina**, doctorand, medic genetician, **Blanița Daniela**, doctorand, **Natalia Ușurelu**, conf. cercet., dr.șt.med., șef Laborator Profilaxia Patologiilor Ereditare, **Sacără Victoria**, dr.șt.med., dr.hab.biol., Șef Lab Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, **Alina Nicolescu**, dr. chimie, Institutul Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, Iași, România (15 min)
3. **Atrofia musculară spinală: aspecte clinice și corelații genotip–fenotip în aprecierea severității bolii – Coliban Iulia**, doctorand, medic genetician, **Sacără Victoria**, dr.șt.med., dr.hab.biol., Șef Lab Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului; **Alina Nicolescu**, dr. chimie, Institutul Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, Iași, România (15 min)
4. **Stenoza totală a bronhiei lobare superioare – anomalie bronșică rară la copil – Iana Coropceanu**, doctorand, **Alina Dănilă**, dr.șt.med., asist.univ.,Catedra chirurgie, ortopedie anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, **Șciuca Svetlana**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei,prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departament Pediatrie,USMF„Nicolae Testemițanu”(15 min)
5. **Obstrucția bronșică prin corp străin la copil: importanța anamnezei și a bronhoscopiei precoce–Svetlana Jecova**, rezident pediatru, **Cristina Tomacinschii**, **Diana Rotaru-Cojocari**, doctorand, Departamentul Pediatrie, **Șciuca Svetlana**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Mariana Guzman**, medic endoscopist, **Ina Garbi**, dr.șt.med., medic endoscopist, **Valentina Sîmboteanu**, șef Secție endoscopie, Institutul Mamei și Copilului (15 min)

6. **Eozinofilia severă ca manifestare atipică a erorilor înnăscute ale imunității la copil: de la suspiciune alergologică la diagnostic imunologic** – *Cristina Tomacinschii*, doctorand, Departamentul Pediatrie, *Șciuca Svetlana*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Mihaela Bataneanț*, UMF „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara, România (15min)
7. **Hipereozinofilia la copil: între boala alergică și toxocaroză – provocări diagnostice** - *Corina Rotaru-Lungu*, dr.șt.med., Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
8. **Hemosideroza pulmonară idiopatică** – *Rodica Selevestru*, conf.univ., dr.șt.med., *Cristina Hincu*, medic rezident pediatru, *Șciuca Svetlana*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Pediatrică, *Valentin Țurea*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
9. **Sindromul inflamator multisistemic asociat COVID-19: particularități clinice într-o serie de cazuri pediatrice** – *Conica Corina*, doctorand, *Șciuca Svetlana*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
10. **Spectrul clinic al fibrozei chistice: același diagnostic – evoluții diferite** – *Dorina Efros*, doctorand, *Nelea Buga* doctorand, *Șciuca Svetlana*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” *Ludmila Rusu*, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România (15 min)
11. **Complicațiile pleuro-pulmonare în fibroza chistică – de la patogeneză la management** – *Ludmila Rusu*, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România, *Nelea Buga*, doctorand, Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
12. **Aspergiloza pulmonară la un pacient cu fibroză chistică: provocări diagnostice și terapeutice** – *Nelea Buga* doctorand, *Șciuca Svetlana*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Ludmila Rusu*, Spitalul Clinic de Urgență Copii, Cluj Napoca, România(15 min)

13. **Sindrom de lob mediu din alergeze respiratorii la copil – caz clinic, *Selevestru Rodica*, conf.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Slivca Ilinca* medic rezident, *Cojocari Aurelia* medic rezident, *Jecova Svetlana* medic rezident, *Stasii Ecaterina*- profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Alergologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Șciuca Svetlana* membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)**
14. **Hemangiomul laringian pediatric: o capcană diagnostică în fața simptomelor respiratorii recurente – *Cebotari Corina*, doctorand, *Pîrțu Lucia*, conf.univ., dr. șt. med., *Eșanu Veronica*, dr.șt.med., cardiolog pediatru, *Rodoman Iulia*, cardiolog pediatru, *Ciuhrii Olga*, doctorand, *Damaschin Eugenia*, doctorand, *Palii Ina*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)**
15. **Anevrism sacciform gigant de aortă abdominală la un copil de 6 ani: de la colici abdominale la proteză aorto-iliacă – *Eșanu Veronica*, dr.șt.med., cardiolog pediatru, *Pîrțu Lucia*, conf.univ., dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, *Eșanu Valeriu*, endocrinolog pediatru, *Rodoman Iulia*, cardiolog pediatru, *Ciuhrii Olga*, doctorand, *Cebotari Corina*, doctorand, *Damaschin Eugenia*, doctorand, *Palii Ina*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)**
16. **Când ECG-ul dezvăluie genetica: repolarizare ventriculară prelungită secundară mutației SCN5A la copil–*Eugenia Damaschin*, doctorand, *Lucia Pîrțu*, conf.univ., dr.șt. med., *Veronica Eșanu*, dr.șt.med., *Iulia Rodoman*, cardiolog pediatru, *Olga Ciuhrii*, doctorand, *Corina Cebotari*, doctorand, *Ina Palii*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15min)**
17. **Hipertensiunea pulmonară primară la copil: de la semne clinice discrete la diagnostic tardiv cu impact hemodinamic major – *Ciuhrii Olga*, doctorand, *Pîrțu Lucia*, conf.univ., dr.șt.med., *Corina Cebotari*, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Eugenia Damaschin*, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Eșanu Veronica*, dr.șt.med., *Rodoman Iulia*, cardiolog pediatru, *Palii Ina*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)**

18. **Managementul multidisciplinar al unui nou-născut diagnosticat cu sindromul Pierre Marie-Robine** – *Victoria Anghel*, Centrul Integral de Sănătate Sante Monteregie, Centre Champlain, Quebec, Canada (15 min)
19. **Infecția cu bocavirus uman la copil cu ihtioză: aspecte clinico-terapeutice** – *Ludmila Munteanu*, medic rezident pediatru, *Cristina Tomacinschii*, doctorand, *Rodica Selevestru*, conf.univ., dr.șt.med., *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
20. **Utilizarea tehnologiilor novatorii metagenomice și analiza microbiotei gastrice în gastroduodenita cronică la copii** – *Tatiana Raba*, conf.univ., dr.hab.șt.med., *Olga Burduniuc*, conf.univ., dr.hab.șt.med., *Svetlana Colac*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
21. **Predicția prognosticului în chirurgia refluxului vezico-ureteral la copii** – *Victor Roller*, asist. univ., *Valeria Fălceanu*, medic rezident, *Jana Bernic*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
22. **Hernia paraduodenală stângă o anomalie congenitală rară. Prezentare de caz** – *Iurie Nepaliuc*, dr.șt.med., conf.univ., *Natalia Șipitca*, asist.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Elena Gheras*, chirurg pediatru, *V.Mihalcean*, Vicedirector medical, Spitalul Municipal Clinic de Copii „Valentin Ignatenco" (15 min)
23. **Prolapsul rectal la copii – revizuire narativă a abordărilor chirurgicale** – *Vladimir Dubovicenco*, cercet. șt. Laboratorul de corecție chirurgicală a viciilor congenitale ano-rectale la copii, *Veaceslav Boian*, dr.șt.med., asist.univ., cercet.șt. Laboratorul de corecție chirurgicală a viciilor congenitale ano-rectale la copii, IMSP Institutul Mamei și Copilului *Jana Bernic*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)

Discuții

II sesiune 14³⁰-16³⁰ Sesiunea de prezentări postere

Moderatori

- **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Țarcă Elena**, – dr.șt.med., conf.univ. Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.
- **Ala Curteanu** – dr.hab.șt.med., conf. cercet., Șef Laborator Profilaxia Patologiilor Ereditare, Institutul Mamei și Copilului
- **Galina Scerbacova**, Specialist Pediatric, MedCare Hospitals and Medical Centers, Dubai, United Arab Emirates

1. **Indicatorii de performanță a screening-ului neonatal în diagnosticul fenilcetonuriei în anii 2015-2025 în Moldova – Dan-Cristian Usurelu**, doctorand, **Ecaterina Pavlovski**, dr.șt.med., conf.univ., **Tagadiuc Olga**, dr.hab.med., prof.univ., Catedra Biochimie și Biochimie clinică, USMF ”Nicolae Testemițanu”, **Alina Nicolescu**, dr. chimie, **Călin Deleanu**, dr. chimie, Institutul Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, Iași, România
2. **Rolul metodei clinico-genealogice în practica geneticianului pediatru: exemplul fibrozei chistice – Natalia Barbova**, con.univ., dr.șt.med., Centrul de Sanatate a Reprodusei și Genetică Medicală, Institutul Mamei și Copilului, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Fibroza chistică la adolescent — capcană de diagnostic: prezentare de caz – Mădălina Andreea Donos, Lorena Mihaela Manole, Elena-Lia Spoială, Dana-Teodora Anton-Păduraru, Elena Cojocar, Lăcrămioara Ionela Butnariu, Gabriela Ghiga, Gabriela Păduraru, Nicoleta Gimiga, Alina Mariela Murgu, Laura Mihaela Trandafir**, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România
4. **Scintigrafia de perfuzie pulmonară în bolile bronhopulmonare la copii: integrare diagnostică, monitorizare funcțională și corelații clinico-biologice - Alina Dănilă**, dr.șt.med., asist.univ., **Eva Gudumac**, Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, academician, prof.univ., dr.hab.șt. med., **Jana Bernic**, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, **Valeria Dănilă**, studentă, USMF „Nicolae Testemițanu”
5. **Evaluarea comorbidităților cardiometabolice la copiii și adolescenții cu obezitate: corelații clinice, antropometrice și biologice – Lorena Mihaela Manole, Laura Otilia Boca, Mădălina Andreea Donos, Lia Elena Spoială, Ioana Vasiliu, Gabriela Ghiga, Gabriela Păduraru, Nicoleta Gimiga, Iulia Margasoiu, Laura Mihaela Trandafir**,

Departament Medicina Mamei și Copilului, Universitatea de Medicină și Farmacie, Departament Științe Morfo-Funcționale I, UMF „Grigore T. Popa”, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași

6. **Reviu anual al cazurilor de persistență a ductului arterial la copii prematuri din secția reanimare nou-născuți de nivel III - Victoria Sîsoev** Secția reanimare și terapie intensivă nou-născuți, *Ala Curteanu*, Laboratorul științific de perinatologie, Institutul Mamei și Copilului
7. **Particularitățile afectării cardiovasculare la nou-născuții cu hidrops fetal non-imun - Anastasia Neagu**, doctorand, *Larisa Crivceanscaia*, conf.univ., dr.hab.st.med., Institutul Mamei și Copilului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
8. **Procesul inflamator intestinal la debut: între suspiciune clinică și confirmare diagnostică, raport de caz - Ion Mihu**, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Secție gastrologie, *Tatiana Ivas*, secundar clinic, *Valentina Simboteanu*, șef Secție endoscopie, Institutul Mamei și Copilului, *Ionuț Mihu*, student, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)
9. **Factori prognostici ai complicațiilor în ingestia de corpuri străine la copil: experiența unui centru terțiar de urgență pediatrică - Lăcrămioara Fodor**, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, *Laura Mihaela Trandafir*, profesor universitar habilitat, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași
10. **Evaluarea comparativă a ecografiei, scintigrafiei, a tomografiei computerizate, rezonanței magnetice nucleare pentru aprecierea afecțiunilor tumorale chistice al rinichiului la copii - Jana Bernic**, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedra chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, *Victor Roller*, asist.univ., *Valeria Fălceanu*, medic resident Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
11. **Avantajele tratamentului chirurgical minim invaziv al bolii pilomidale la copii - Elena Gheras**, chirurg pediatru, IMSP Spitalul Municipal Clinic „Valentin Ignatenco”, *Iurie Nepaliuc*, dr.șt.med., conf.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
12. **Abordarea multidisciplinară a neurotoxicității în sepsisul pediatric: caz clinic - Aliona Catrinescu**, doctorand, *Ludmila Chiriac*, doctorand, *Jana Bernic*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Angelika Opreanu*, pediatru, București, România
13. **Burnout în pediatrie - Elena Donisa, Anca Ivanov, Alina Murgu, Eduard Vasile Roșu**, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria”, România.

Comitetul de organizare

Președinți de onoare

Emil Ceban – Ministrul Sănătății, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med.

Ion Tighineanu – Președintele Academiei de Științe a Moldovei, academician

Olga Cernetchi – Prim-prorector, prorector pentru activitate didactică și management academic, USMF „Nicolae Testemițanu”, dr.hab.șt.med., prof.univ., membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

Președinte

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

Co-președinți

- **Eva Gudumac**–Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Centrul Național Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, acad, AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med., Catedra chirurgie, ortopedie anesteziologie pediatrie „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Laura Mihaela Trandafir** – profesor universitar, dr.hab.med., Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Griгоре T. Popa”, Șef Secție gastroenterologie Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România
- **Sebastian Ionescu** – Membru de Onoare a Academiei de Științe a Moldovei, dr.hab.med., prof.univ., Disciplină chirurgie și ortopedie pediatrică, UMF „Carol Davila”, Clinica chirurgie și ortopedie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, București, România.

Secretari

- **Cristina Tomacinschii** – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Nelea Buga**, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii

- **Sergiu Gladun**, Directorul Institutului Mamei și Copilului, dr.șt.med., conferențiar universitar
- **Țarcă Elena**, conf.univ., dr.șt.med., Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, România
- **Yurii Stepanovskyi**, MD, PhD, Associate Prof., Department of Pediatrics, Immunology, Infectious and Rare Diseases, International European University, Kyiv, Ukraine
- **Cristina Gavrilovici**, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, șef Secția Clinică I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria” Iași, România
- **Ala Curteanu**, conferențiar cercetător, dr.hab.șt.med., șef Laborator perinatologie, Institutul Mamei și Copilului

- **Aliona Cotoman**, dr.șt.med., pneumolog, Institutul Mamei și Copilului
- **Mariana Filimon-Ceahlău**, dr.șt.med., asist.univ., Catedră biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Comitetul științific

Președinte

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

Co-președinți

- **Jana Bernic**, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Șef Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Anastasia Bondarenco**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Immunology, Infectious and Rare Diseases, International European University, Kyiv, Ukraine
- **Cojocaru Elena**, profesor universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România,

Secretari

- **Corina Conica** – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Iana Coropceanu** – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Membrii

- **Ina Palii**, profesor univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Solange Tamara Roșu**, conf.univ., UMF „Gr. T. Popa”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România
- **Natalia Ușurelu** – conf. cercet., dr.șt.med., șef Laborator Centrul de Genetică Medicală și Reproducere Umană, Institutul Mamei și Copilului
- **Oana Mărginean**, profesor universitar, Clinica Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „George Emil Palade”, Tîrgu Mureș, România
- **Rodica Selevestru** – conf.univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Mihaela Bataneanț**, UMF „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara, România
- **Galina Scerbacova**, Specialist Pediatric, MedCare Hospitals and Medical Centers, Dubai, United Arab Emirates
- **Ludmila Rusu** – chirurg pediatru, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România

CÂND SUSPECTĂM BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ LA COPIL?

SEMNE DE ALARMĂ ȘI DIAGNOSTIC PRECOCE

Trandafir Laura Mihaela¹, Ghiga Gabriela¹, Gimiga Nicoleta¹, Bogdan Rotaru², Diana Claudia Dănilă¹,
Cojocar Elena¹, Gabriela Păduraru¹

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa, Iași, România

² Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Sfânta Maria, Iași, România

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni inflamatorii cronice, recidivante, mediate imun, caracterizate prin inflamația persistentă a tractului gastrointestinal. Din această categorie fac parte boala Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și bolile inflamatorii intestinale neclasificabile (IBD-U), forme care nu îndeplinesc criteriile complete pentru încadrarea într-una dintre primele două entități clinice [1].

În ultimele două decenii, bolile inflamatorii intestinale au devenit una dintre cele mai importante patologii cronice digestive ale copilului și adolescentului. Dacă în trecut acestea erau considerate afecțiuni specifice adulților tineri, datele epidemiologice actuale demonstrează o creștere constantă a numărului de cazuri diagnosticate în copilărie, inclusiv la copiii cu vârsta sub 10 ani și chiar sub 6 ani [2].

Debutul pediatric al bolii prezintă particularități distincte comparativ cu debutul la adult. Copiii dezvoltă frecvent forme mai extinse și mai agresive de boală, cu impact major asupra creșterii staturale, dezvoltării pubertare, mineralizării osoase și calității vieții. În plus, durata mai mare de evoluție a bolii expune acești pacienți unui risc cumulativ crescut de complicații, intervenții chirurgicale și spitalizări repetate [3].

Una dintre cele mai importante provocări clinice rămâne diagnosticul precoce. Simptomele inițiale sunt adesea nespecifice și pot fi confundate cu afecțiuni mult mai frecvente în practica pediatrică, precum gastroenteritele, tulburările gastrointestinale funcționale, intoleranțele alimentare sau sindromul intestinului iritabil. În consecință, intervalul dintre debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului poate varia de la câteva luni la câțiva ani [4].

Numeroase studii au demonstrat că întârzierea diagnosticului se asociază cu: afectarea severă a creșterii, întârzierea dezvoltării pubertare, risc crescut de complicații stenoizante și fistulizante, necesitatea intervențiilor chirurgicale precoce, afectarea stării psihologice, reducerea calității vieții [5]. Din aceste motive, recunoașterea semnelor de alarmă și creșterea nivelului de suspiciune clinică în rândul medicilor pediatri, medicilor de familie și altor specialiști implicați în îngrijirea copilului reprezintă obiective esențiale ale practicii medicale moderne.

Definiție și clasificare

BII reprezintă un grup heterogen de afecțiuni cronice, mediate imun, caracterizate prin inflamație persistentă a tractului gastro-intestinal care include:

- Boala Crohn caracterizată prin inflamația transmurală a peretelui intestinal și care poate afecta orice segment al tractului digestiv.
- Colita Ulcerativă în care inflamația limitată la mucoasa intestinală și afectează exclusiv colonul și rectul.
- Colita nespecifică caracterizează formele intermediare de boală.

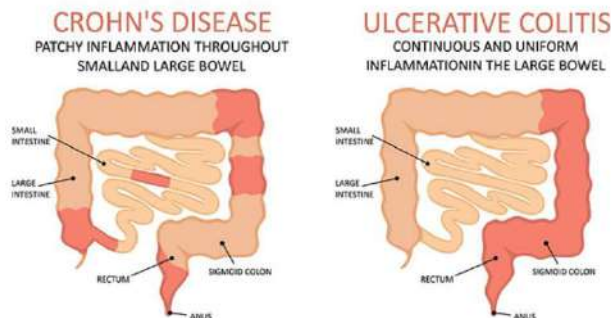


Figura 1. Formele de boală inflamatorie intestinală [1].

Epidemiologia bolilor inflamatorii intestinale cu debut pediatric

Bolile inflamatorii intestinale sunt considerate în prezent afecțiuni globale. În ultimele decenii s-a observat o creștere continuă a incidenței și prevalenței în majoritatea regiunilor lumii. Datele furnizate de revizuirea sistematică realizată de Kuenzig și colaboratorii săi au demonstrat că incidența BII pediatrice este în creștere în peste 75% dintre regiunile analizate la nivel mondial (figura 2)[2].

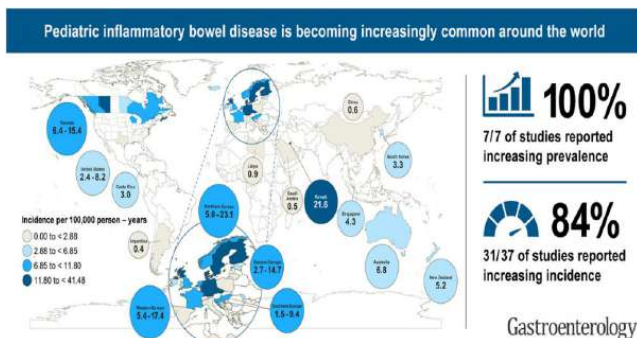


Figura 2. Incidența BII la copil la nivel mondial [2].

Creșterea este deosebit de evidentă în: Europa de Est, Asia, Orientul Mijlociu, America de Sud, țările recent industrializate. Acest fenomen susține ipoteza că modificările stilului de viață și ale mediului joacă un rol determinant în apariția bolii.

În Europa Occidentală și America de Nord, unde prevalența este deja foarte ridicată, se observă în prezent o tendință de stabilizare a incidenței, dar cu acumularea continuă a cazurilor datorită supraviețuirii îndelungate a pacienților [6].

Se estimează că aproximativ 20–25% dintre pacienții cu BII sunt diagnosticați înaintea vârstei de 18 ani [7]. Conform datelor din literatură, distribuția formelor clinice este aproximativ: 55–65% boala Crohn, 25–35% - colita ulcerativă, 10–15% BII neclasificabilă. Boala Crohn predomină la copil și adolescent, în timp ce colita ulcerativă devine mai frecventă odată cu înaintarea în vârstă.

Clasificarea în funcție de vârsta debutului

Conform clasificărilor actuale, debutul pediatric poate fi împărțit în:

- Pediatric-onset IBD: <17 ani;
- Early-onset IBD (EO-IBD): <10 ani;
- Very Early-Onset IBD (VEO-IBD): <6 ani;
- Infantile IBD: <2 ani;
- Neonatal IBD: <28 zile [8].

Importanța acestei clasificări derivă din faptul că formele cu debut foarte precoce sunt frecvent asociate cu defecte genetice monogenice și necesită investigații suplimentare.

Etiopatogenia bolilor inflamatorii intestinale

În prezent, BII sunt considerate rezultatul unei interacțiuni complexe dintre: predispoziția genetică, factorii de mediu, microbiota intestinală, sistemul imun intestinal. Niciun factor individual nu este suficient pentru apariția bolii. Dezvoltarea inflamației intestinale cronice rezultă din perturbarea echilibrului dintre gazdă și mediul intestinal [9].

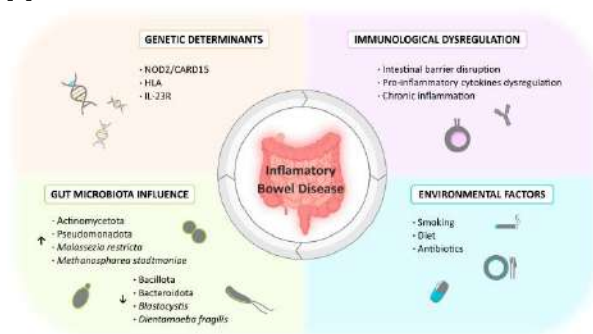


Figura 3. Modelul multifactorial al etiopatogeniei.

Susceptibilitatea genetică

Până în prezent au fost identificate peste 250 de loci genetici asociați cu susceptibilitatea pentru BII [10]. Printre cele mai importante gene implicate se numără: NOD2/CARD15, TG16L1, IL23R, IRGM, JAK2, STAT3. Importanța factorului genetic este susținută de observația că aproximativ 20% dintre copiii diagnosticați cu BII au cel puțin o rudă afectată. Riscul este semnificativ mai mare în cazul rudelor de gradul I.

Rolul microbiotei intestinale

La pacienții cu BII apare fenomenul de disbioză intestinală caracterizat prin: reducerea diversității bacteriene, scăderea speciilor protectoare, proliferarea microorganismelor proinflamatorii [11]. Această modificare favorizează activarea persistentă a sistemului imun mucosal.

Factorii de mediu

Numeroși factori de mediu au fost asociați cu apariția bolii: dieta occidentală bogată în grăsimi și zaharuri, consumul redus de fibre, utilizarea repetată a antibioticelor, nașterea prin operație cezariană, lipsa alăptării, poluarea, urbanizarea, expunerea redusă la microorganisme în copilărie. Aceste observații stau la baza ipotezei igienei și a ipotezei occidentalizării stilului de viață [12].

Rolul barierei intestinale în patogeniza BII

Înțelegerea mecanismelor barierei intestinale reprezintă una dintre cele mai importante realizări ale cercetării moderne în domeniul bolilor inflamatorii intestinale. Componentele barierei intestinale - bariera intestinală este alcătuită din mai multe structuri care funcționează integrat: stratul de mucus, celulele epiteliale intestinale, joncțiunile strânse intercelulare, microbiota intestinală, sistemul imun mucosal - țesutul limfoid asociat intestinului (GALT).

În condiții fiziologice, aceste elemente colaborează pentru a limita pătrunderea microorganismelor și antigenelor din lumenul intestinal către circulația sistemică. La indivizii predispuși genetic, factorii de mediu determină alterarea integrității barierei intestinale, consecințele fiind: creșterea permeabilității intestinale, pătrunderea bacteriilor în lamina propria, activarea macrofagelor și limfocitelor, producerea de citokine proinflamatorii. Aceste procese generează un cerc vicios inflamator care întreține și amplifică leziunile intestinale.

Citokinele implicate în inflamație

Printre mediatorii inflamatori cei mai importanți se numără: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, interferon- γ . Descoperirea rolului acestor molecule a permis dezvoltarea terapiilor biologice moderne care au schimbat radical prognosticul pacienților pediatrici cu BII.

Manifestările clinice ale bolilor inflamatorii intestinale la copil.

Manifestările clinice ale BII la copil diferă semnificativ de cele observate la adult. Deși simptomele digestive clasice sunt frecvente, aproximativ 20–25% dintre pacienții pediatrici prezintă inițial manifestări atipice sau extraintestinale, ceea ce contribuie la întârzierea diagnosticului [13]. În practica pediatrică, prezentarea clinică este influențată

de: tipul bolii (boala Crohn sau colita ulcerativă), localizarea leziunilor, extensia inflamației, severitatea activității inflamatorii, vârsta pacientului, prezența complicațiilor. Absența simptomelor digestive clasice nu exclude diagnosticul de BII. Din acest motiv, medicul pediatru trebuie să adopte o abordare sistematică și să evalueze atât simptomele digestive, cât și manifestările sistemice.

Manifestările digestive

Durerea abdominală reprezintă unul dintre cele mai frecvente simptome de debut ale bolii Crohn. Studiile pediatrice arată că aceasta este prezentă la aproximativ 70–85% dintre copiii diagnosticați cu boala Crohn și la 40–60% dintre cei cu colită ulcerativă [1].

Caracteristicile durerii includ: caracter recurent sau persistent, localizare predominant periumbilicală sau în fosa iliacă dreaptă, agravare postprandială, asociere cu modificări ale tranzitului intestinal. Durerea abdominală este adesea interpretată inițial ca manifestare funcțională, mai ales atunci când investigațiile de rutină sunt normale. În cazul durerii abdominale persistente asociate cu scădere ponderală, diaree sau anemie, suspiciunea de BII trebuie ridicată imediat.

Diareea cronică constituie principalul simptom de prezentare al colitei ulcerative și unul dintre cele mai importante semne de alarmă în gastroenterologia pediatrică. Diareea asociată BII este caracterizată prin: persistență peste 2–4 săptămâni, consistență moale sau lichidă (Bristol 5–7), frecvență crescută, prezența scaunelor nocturne, răspuns limitat la tratamente simptomatice.

Scaunele nocturne sunt considerate un indicator important al patologiei organice și sunt rare în tulburările gastrointestinale funcționale.

Rectoragia - prezența sângelui în scaun reprezintă unul dintre cele mai puternice semnale de alarmă pentru existența unei boli inflamatorii intestinale. În colita ulcerativă, rectoragia este prezentă la peste 80% dintre copii în momentul diagnosticului [14]. Rectoragia persistentă în absența constipației trebuie considerată întotdeauna patologică până la demonstrarea contrariului.

Simptomele generale - pe lângă manifestările digestive, numeroși pacienți prezintă: fatigabilitate, anorexie, febră prelungită, scădere ponderală, alterarea stării generale. Aceste simptome reflectă inflamația sistemică și producția crescută de citokine proinflamatorii.

Diferențe clinice între boala Crohn și colita ulcerativă

Boala perianală reprezintă una dintre cele mai importante caracteristici clinice ale bolii Crohn pediatrice și poate include: fisuri perianale, fistule, abcese, ulceratii. Uneori, leziunile perianale preced simptomele digestive cu luni sau chiar ani. Prezența unei fistule perianale la copil trebuie să determine excluderea activă a bolii Crohn.

Tulburările de creștere și dezvoltare. Afectarea creșterii reprezintă una dintre cele mai importante particularități ale BII pediatrice și una dintre principalele diferențe față de boala adultului. Numeroase studii au demonstrat că deficitul de creștere poate preceda simptomele digestive cu luni sau ani [15]

Tabelul 1. Manifestările clinice predominante în boala Crohn și colita ulcerativă la copil

Simptome la prezentare	Boala Crohn (%)	Colita Ulcerativă (%)
Generale		
Scădere în greutate	55-80	31-38
Febră	38	NA
Anorexie	2-25	6
Întârziere în creștere	3-4	0
Fatigabilitate	13-27	2-12
Simptome digestive		
Durere abdominală	67-86	43-62
Diaree	30-78	74-98
Rectoragii	22-49	83-84
Greată/vărsături	6	<1
Constipație	1	0
Boală perianală	6-15	0
Ulcere bucale	5-28	13

În momentul diagnosticului: 10–40% dintre copiii cu boala Crohn prezintă afectare staturală, majoritatea prezintă antecedente de stagnare ponderală, dezvoltarea pubertară poate fi întârziată. Deficitul de creștere este rezultatul acțiunii simultane a mai multor mecanisme: aport alimentar insuficient, anorexia determinată de inflamație și durerea abdominală reduc aportul caloric, malabsorbția proteinelor, fierului, zincului, vitaminei D, vitaminei B12, creșterea necesarului energetic, dereglarea axului GH–IGF-1 (citokinele inflamatorii inhibă activitatea hormonului de creștere și reduc sinteza hepatică a IGF-1).

Întârzierea pubertății este observată mai ales la adolescenții cu: boală Crohn extinsă, inflamație persistentă, malnutriție, iar consecințele includ: afectarea dezvoltării osoase, impact psihologic important și reducerea înălțimii adulte finale.

Monitorizarea creșterii se realizează la fiecare consultație trebuie evaluate: greutatea, înălțimea, indicele de masă corporală, viteza de creștere, stadiul Tanner. Orice copil cu: scădere ponderală inexplicabilă, încetinirea vitezei de creștere, pubertate întârziată trebuie investigat pentru excluderea unei boli inflamatorii intestinale.

Manifestările extraintestinale

Manifestările extraintestinale (MEI) sunt definite ca procese inflamatorii care afectează organe situate în afara tractului digestiv și sunt asociate direct sau indirect cu activitatea bolii intestinale. Acestea apar la aproximativ 6–23% dintre copiii cu BII încă din momentul diagnosticului [16]. În anumite situații, manifestările extraintestinale preced simptomele digestive și reprezintă primul indiciu al bolii.

Manifestările musculoscheletale sunt cele mai frecvente MEI pediatrice și pot include: artralгии, artrită periferică, sacroiliită, spondilită anchilozantă. Durerea articulară recurentă asociată simptomelor digestive trebuie să ridice suspiciunea unei BII.

Manifestările cutanate cele mai importante sunt: eitemul nodos, pioderma gangrenosum, psoriazisul. Poate apărea independent sau ca efect advers al terapiei biologice.

Manifestările oculare includ: episclerită, sclerită, uveită anterioară. Acestea necesită evaluare oftalmologică urgentă deoarece pot produce complicații severe.

Manifestările osoase - inflamația cronică și deficitul nutrițional predispun la: osteopenie, osteoporoză, risc crescut de fracturi. Mineralizarea osoasă trebuie evaluată periodic la copiii cu forme severe de boală.

Anemia asociată bolilor inflamatorii intestinale reprezintă cea mai frecventă complicație sistemică a bolilor inflamatorii intestinale [17]. În multe cazuri constituie primul semn biologic al bolii și poate preceda manifestările digestive evidente. Mecanismele fiziopatologice includ: deficitul de fier cauzat de sângerările digestive, aportul alimentar redus, absorbția intestinală deficitară, inflamația cronică - citokinele inflamatorii stimulează producția hepatică de hepcidină care inhibă ferroportina și reduce: absorbția intestinală a fierului, eliberarea fierului din depozite.

Rezultatul este apariția unei carențe funcționale de fier în ciuda rezervelor tisulare aparent normale.

Anemia se asociază cu: fatigabilitatea, reducerea performanței școlare, alterarea funcției cognitive, afectarea calității vieții. La copil, identificarea anemiei feriprive fără cauză evidentă trebuie să conducă la excluderea unei boli inflamatorii intestinale.

În BII la copil trebuie reținut că:

1. Manifestările clinice ale BII pediatrice sunt extrem de heterogene.
2. Afectarea creșterii poate preceda simptomele digestive.
3. Manifestările extraintestinale pot reprezenta primul semn al bolii.
4. Anemia este cea mai frecventă complicație sistemică.
5. Boala perianală este un indicator major pentru boala Crohn.
6. Evaluarea creșterii trebuie să facă parte din examinarea de rutină a oricărui copil cu simptomatologie digestivă persistentă.

Deși incidența și prevalența sunt în creștere, **BII continuă să fie o boală rar evocată la nivelul asistenței medicale primare.** Diagnosticul întârziat în BII este asociat cu:

- risc crescut de complicații
- falimentul creșterii și pubertate întârziată
- formă severă de boală
- răspuns mai slab la tratament
- nevoie crescută de intervenție chirurgicală
- scăderea calității vieții legate de sănătate .

Semnele de alarmă, întârzierea diagnosticului și instrumente de screening pentru identificarea precoce a bolilor inflamatorii intestinale la copil

Importanța diagnosticului precoce

În ultimele două decenii, progresele terapeutice au modificat semnificativ prognosticul BII. Introducerea terapiilor biologice și adoptarea conceptului de „treat-to-target” au demonstrat că intervenția precoce poate modifica evoluția naturală a bolii, reducând inflamația intestinală, prevenind complicațiile structurale și îmbunătățind dezvoltarea staturo-ponderală [18]. Pentru ca aceste beneficii să fie obținute, diagnosticul trebuie stabilit cât mai devreme posibil. Din păcate, numeroase studii pediatrice arată că intervalul dintre debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului rămâne considerabil, variind între 4 și 18 luni, în funcție de tipul bolii, localizare și sistemul medical analizat [19,20].

Boala Crohn este asociată în mod constant cu întârzieri diagnostice mai mari comparativ cu colita ulcerativă, deoarece simptomele inițiale sunt adesea nespecifice și evoluează insidios.

Întârzierea diagnosticului în bolile inflamatorii intestinale este definită ca perioada cuprinsă între debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului definitiv de boală inflamatorie intestinală. Acest interval poate fi împărțit în trei componente distincte:

Intervalul 1: de la debutul simptomelor până la prima prezentare la medic.

Intervalul 2: de la prima consultație medicală până la trimiterea către gastroenterologul pediatru.

Intervalul 3: de la trimiterea către specialist până la confirmarea diagnosticului.

Intervalul 1 – întârzierea dependentă de pacient și familie.

În majoritatea cazurilor, această etapă durează de la câteva zile la câteva săptămâni.

Numeroși factori contribuie la întârzierea prezentării la medic: subestimarea simptomelor, interpretarea diareei ca episod infecțios banal, atribuirea durerilor abdominale unor cauze emoționale, automedicația, utilizarea terapiilor alternative, accesul dificil la servicii medicale, nivelul redus de educație medicală.

Un aspect important îl reprezintă faptul că simptomele considerate de medic extrem de sugestive pentru BII pot fi percepute de familie ca fiind banale. Acest fenomen este deosebit de evident în cazul: stagnării ponderale, încetării creșterii, fatigabilității cronice, anorexiei, aftelor bucale recurente.

Intervalul 2 – întârzierea dependentă de sistemul medical.

Aceasta reprezintă cea mai importantă componentă a întârzierii diagnostice. Durata poate varia de la câteva săptămâni la mai multe luni. Principalele cauze sunt: lipsa suspiciunii clinice; interpretarea simptomelor ca tulburări funcționale; atribuirea rectoragiilor hemoroizilor sau fisurilor anale; interpretarea anemiei ca deficit alimentar izolat; evaluarea incompletă a curbelor de creștere.

Numeroși copii primesc succesiv mai multe diagnostice înainte de stabilirea diagnosticului corect. Studiile europene arată că cele mai frecvente diagnostice inițiale

sunt: gastroenterita acută, sindromul intestinului iritabil, intoleranța la lactoză, intoleranța la gluten, fisurile anale, hemoroizii, durerea abdominală funcțională, parazitozele intestinale. Această observație subliniază importanța recunoașterii semnelor de alarmă care diferențiază BII de afecțiunile mult mai frecvente din practica pediatrică.

Intervalul 3 – întârzierea dependentă de accesul la specialist. Această etapă este de regulă cea mai scurtă și durează câteva zile sau săptămâni. Întârzierile sunt generate de: liste de așteptare, acces limitat la endoscopie pediatrică, prioritizarea cazurilor severe, necesitatea excluderii infecțiilor intestinale.

Tabelul 2. Semne și simptome clinice, investigații de laborator de alarmă în boala inflamatorie intestinală la copil

Categoria	Elemente de alarmă
Simptome	Astenie sau anorexie
	Scaune nocturne
	Urgență pentru defecație
	Diaree cu durată $\geq 2-4$ săptămâni, cu scaune Bristol tip 5–7, sau ≥ 2 episoade în ultimele 6 luni fără altă cauză aparentă
	Diaree cu sânge cu durată > 1 săptămână
	Scădere involuntară în greutate > 1 kg
	Sângerare anală în absența constipației, conform criteriilor Roma IV
	Rudă de gradul I cu boală inflamatorie intestinală
Semne clinice	Ulceratii bucale recurente
	Boală perianală recurentă: abcese, fistule, fisuri sau mariscă perianală
	Febră prelungită
	Manifestări extraintestinale: episclerită, sclerită, uveită, eritem nodos, piodermă gangrenoasă, psoriazis, artrită sau hipocratism digital
	Întârziere în creșterea staturală, definită ca cel puțin 1 deviație standard sub înălțimea țintă
	Pubertate întârziată
Investigații de laborator	Prezența anticorpilor ASCA sau ANCA
	Creșterea nivelului de calprotectină fecală
	Coprocultură și teste pentru paraziți negative
	Hemoglobină sub valorile normale pentru vârstă și sex
	Hipertransaminazemie
	CRP > 10 mg/L
	Trombocite $> 450 \times 10^9/L$
	VSH > 20 mm/h

Semnele de alarmă în bolile inflamatorii intestinale

În gastroenterologia pediatrică modernă, conceptul de „Red Flag” definește un simptom, semn clinic sau rezultat de laborator care crește probabilitatea existenței unei patologii organice și justifică investigații suplimentare. În cazul BII, niciun semn nu este patognomonic. Valoarea clinică rezultă din asocierea mai multor elemente sugestive.

Red Flag Index

În încercarea de a reduce întârzierea diagnosticului, Danese și colaboratorii au dezvoltat Red Flag Index (RFI), un instrument bazat pe opt criterii clinice [21]. Acestea includ: boala perianală, diareea nocturnă, antecedente familiale, scăderea ponderală, durerea abdominală cronică, febra persistentă, modificările tranzitului intestinal.

Scorurile crescute sunt asociate cu probabilitate mai mare de boală Crohn. Totuși, studiile ulterioare au demonstrat că performanța instrumentului crește semnificativ atunci când este utilizat împreună cu dozarea calprotectinei fecale.

Necesitatea dezvoltării unui algoritm de screening.

În ciuda creșterii continue a incidenței bolilor inflamatorii intestinale pediatrice, acestea rămân afecțiuni relativ rare în practica medicului de familie și a pediatrului generalist. Majoritatea copiilor cu diaree cronică, dureri abdominale sau scădere ponderală nu vor avea o boală inflamatorie intestinală, ceea ce face dificilă selectarea pacienților care necesită evaluare gastroenterologică rapidă. Pornind de la această problemă, grupuri internaționale de experți au dezvoltat instrumente de screening menite să faciliteze recunoașterea precoce a pacienților cu risc crescut de BII. Cel mai promițător dintre acestea este algoritmul **IBD-REFER**, elaborat și validat atât pentru populația pediatrică, cât și pentru cea adultă [22]. Spre deosebire de Red Flag Index, IBD-REFER include atât elemente clinice, cât și parametri biologici obiectivi, ceea ce îi conferă o sensibilitate și specificitate superioare.

Criteriile Porto ESPGHAN pentru BII pediatrică recomandă ca orice copil cu suspiciune de BII să fie evaluat prin anamneză, examen clinic, analize biologice și fecale, excluderea infecțiilor, endoscopie digestivă superioară și ileocolonoscopie completă cu biopsii multiple din toate segmentele, asociate cu imagistica intestinului subțire — preferabil enterografie RMN — cu excepția cazurilor de rectocolită ulcero-hemoragică tipică confirmată endoscopic și histologic. Diagnosticul final se face prin integrarea datelor clinice, endoscopice, histologice, biologice și imagistice, cu încadrare în boală Crohn, RCUH tipică/atipică sau IBD-U.

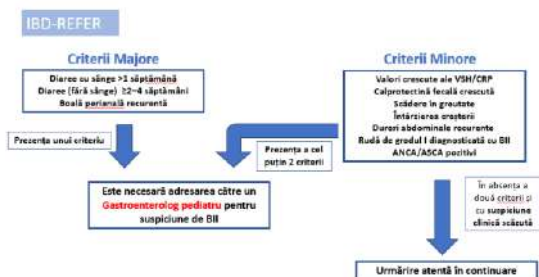


Figura 4. Criteriile IBD-REFER în BII la copil

Concluzii

1. Bolile inflamatorii intestinale pediatrice reprezintă afecțiuni cronice complexe, cu impact major asupra dezvoltării copilului. Deși incidența și prevalența sunt în continuă creștere, diagnosticul rămâne frecvent întârziat din cauza prezentării clinice heterogene.
2. Semnele de alarmă care trebuie să ridice suspiciunea unei BII includ: diareea persistentă, rectoragiile, scăderea ponderală, afectarea creșterii, boala perianală, anemia, manifestările extraintestinale.
3. Calprotectina fecală reprezintă cel mai util biomarker neinvaziv disponibil în prezent, iar criteriile IBD-REFER constituie un instrument valoros pentru selecția pacienților care necesită evaluare gastroenterologică.
4. Confirmarea diagnosticului trebuie realizată conform criteriilor Porto ESPGHAN prin integrarea datelor clinice, biologice, endoscopice, histopatologice și imagistice.
5. Creșterea gradului de conștientizare a semnelor de alarmă în rândul medicilor pediatri și al medicilor de familie reprezintă una dintre cele mai eficiente strategii pentru reducerea întârzierii diagnostice și îmbunătățirea prognosticului copiilor cu boli inflamatorii intestinale.

Bibliografie

1. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169:1053-1060.
2. Kuenzig ME, Bhatti J, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2022;162:1147-1159.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314-1321.
4. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, Thiis-Evensen E, et al. Time to diagnosis in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:664-668.
5. Schoepfer AM, et al. Diagnostic delay and outcomes in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2013;87:20-28.
6. Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Epidemiology of pediatric IBD. *Gut.* 2017;66:597-606.
7. Turner D, Ruemmele FM, et al. Management of pediatric ulcerative colitis. *JPGN.* 2018.
8. Uhlig HH, Schwerdt T, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset IBD. *Gastroenterology.* 2014.
9. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med.* 2020.
10. de Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via genetics. *J Autoimmun.* 2015.
11. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018.
12. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021.
13. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169:1053-1060.
14. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018.
15. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004.

16. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024.
17. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2021.
18. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II and Treat-to-Target Strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021.
19. van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, et al. Safely Reducing Diagnostic Delay in Pediatric IBD. *JPGN*. 2014.
20. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:941–949.
21. Danese S, Fiorino G, Mary JY, et al. Development and Validation of the Red Flags Index for Early Diagnosis of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015.
22. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Development and Validation of IBD-REFER Criteria. *J Crohns Colitis*. 2023.
23. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:795–806.
24. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria. *JPGN*. 2014;58:795–806.
25. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021.
26. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical Value of Fecal Calprotectin. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2023.
27. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset IBD. *Gastroenterology*. 2008.

WHEN SHOULD WE SUSPECT INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN?

ALARM SIGNS AND EARLY DIAGNOSIS

***Trandafir Laura Mihaela¹, Ghiga Gabriela¹, Gimiga Nicoleta¹, Bogdan Rotaru²,
Diana Claudia Dănilă¹, Cojocaru Elena¹, Gabriela Păduraru¹***

1 Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

2 Sfânta Maria Emergency Clinical Hospital for Children, Iași, Romania

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) represent a heterogeneous group of chronic, relapsing, immune-mediated inflammatory disorders characterized by persistent inflammation of the gastrointestinal tract. This category includes Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and inflammatory bowel disease unclassified (IBD-U), forms that do not meet the complete criteria for classification into one of the first two clinical entities [1].

Over the last two decades, inflammatory bowel diseases have become one of the most important chronic digestive disorders in children and adolescents. Although they were previously regarded as conditions specific to young adults, current epidemiological data demonstrate a steady increase in the number of cases diagnosed during childhood, including in children younger than 10 years and even younger than 6 years [2].

Pediatric-onset disease has distinct features compared with adult-onset disease. Children frequently develop more extensive and more aggressive forms of disease, with major effects on linear growth, pubertal development, bone mineralization, and quality of life. In addition, the longer disease duration exposes these patients to a higher cumulative risk of complications, surgical interventions, and repeated hospitalizations [3].

One of the most important clinical challenges remains early diagnosis. Initial symptoms are often nonspecific and may be mistaken for much more common pediatric conditions, such as gastroenteritis, functional gastrointestinal disorders, food intolerances, or irritable bowel syndrome. Consequently, the interval between symptom onset and diagnosis may range from several months to several years [4].

Numerous studies have shown that diagnostic delay is associated with severe growth impairment, delayed pubertal development, increased risk of stricturing and fistulizing complications, need for early surgery, impaired psychological status, and reduced quality of life [5]. For these reasons, recognition of alarm signs and increased clinical suspicion among pediatricians, family physicians, and other specialists involved in childcare are essential objectives of modern medical practice.

Keywords: *inflammatory bowel disease, alarm signs, diagnosis, child.*

Definition and classification

IBD represents a heterogeneous group of chronic, immune-mediated disorders characterized by persistent inflammation of the gastrointestinal tract, including:

- Crohn's disease, characterized by transmural inflammation of the intestinal wall and capable of affecting any segment of the digestive tract.
- Ulcerative colitis, in which inflammation is limited to the intestinal mucosa and affects only the colon and rectum.
- Unclassified colitis/IBD-U, which describes intermediate forms of disease.

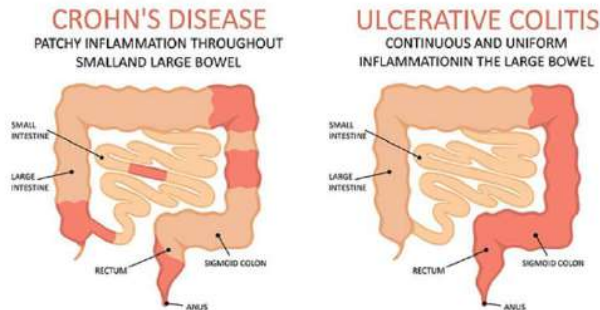


Figure 1. Forms of inflammatory bowel disease [1].

Epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel diseases are currently considered global disorders. In recent decades, a continuous increase in incidence and prevalence has been observed in most regions of the world. Data provided by the systematic review conducted by Kuenzig and colleagues showed that the incidence of pediatric IBD is increasing in more than 75% of the regions analyzed worldwide (Figure 2) [2]. The increase is particularly evident in Eastern Europe, Asia, the Middle East, South America, and recently industrialized countries. This phenomenon supports the hypothesis that lifestyle and environmental changes play a determining role in disease onset.

In Western Europe and North America, where prevalence is already very high, a tendency toward stabilization of incidence is currently observed, but with continuous accumulation of cases owing to long-term survival of patients [6]. It is estimated that approximately 20–25% of patients with IBD are diagnosed before the age of 18 years [7]. According to the literature, the distribution of clinical forms is approximately 55–65% Crohn's disease, 25–35% ulcerative colitis, and 10–15% IBD-U. Crohn's disease predominates in children and adolescents, whereas ulcerative colitis becomes more frequent with increasing age.

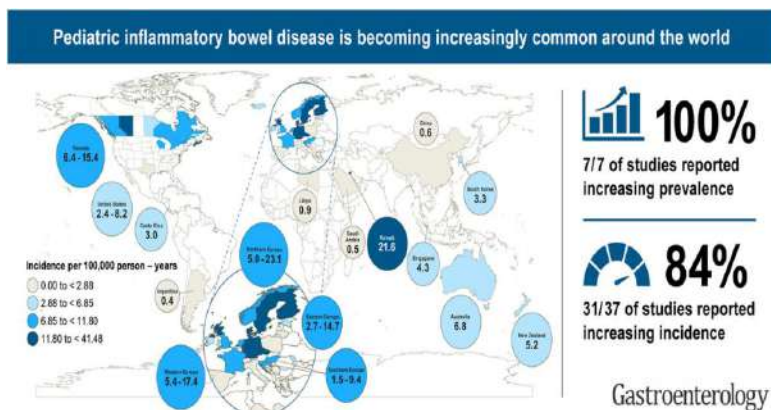


Figure 2. Global incidence of IBD in children [2].

Classification according to age at onset

According to current classifications, pediatric onset may be divided as follows:

- Pediatric-onset IBD: <17 years;
- Early-onset IBD (EO-IBD): <10 years;
- Very Early-Onset IBD (VEO-IBD): <6 years;
- Infantile IBD: <2 years;
- Neonatal IBD: <28 days [8].

The importance of this classification derives from the fact that very early-onset forms are frequently associated with monogenic genetic defects and require additional investigations.

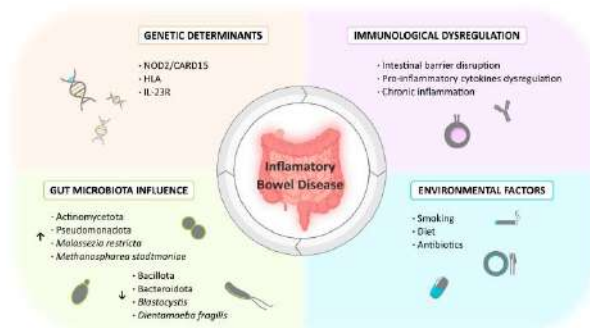


Figure 3. Multifactorial model of etiopathogenesis.

Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease

IBD is currently considered to result from a complex interaction among genetic predisposition, environmental factors, intestinal microbiota, and the intestinal immune system. No single factor is sufficient to cause disease. The development of chronic intestinal inflammation results from disruption of the balance between the host and the intestinal environment [9].

Genetic susceptibility

To date, more than 250 genetic loci associated with susceptibility to IBD have been identified [10]. Among the most important genes involved are NOD2/CARD15, ATG16L1, IL23R, IRGM, JAK2, and STAT3. The importance of the genetic factor is supported by the observation that approximately 20% of children diagnosed with IBD have at least one affected relative. The risk is significantly higher among first-degree relatives.

Role of the intestinal microbiota

Patients with IBD develop intestinal dysbiosis, characterized by reduced bacterial diversity, decreased protective species, and proliferation of proinflammatory microorganisms [11]. This alteration promotes persistent activation of the mucosal immune system.

Environmental factors

Numerous environmental factors have been associated with disease onset: a Western diet rich in fats and sugars, low fiber intake, repeated use of antibiotics, cesarean delivery, lack of breastfeeding, pollution, urbanization, and reduced exposure to microorganisms during childhood. These observations underline the hygiene hypothesis and the hypothesis of Westernization of lifestyle [12].

Role of the intestinal barrier in IBD pathogenesis

Understanding the mechanisms of the intestinal barrier represents one of the most important achievements of modern research in inflammatory bowel disease. The intestinal barrier consists of several structures that function in an integrated manner: the mucus layer, intestinal epithelial cells, intercellular tight junctions, intestinal microbiota, and the mucosal immune system, the gut-associated lymphoid tissue (GALT).

Under physiological conditions, these elements work together to limit the passage of microorganisms and antigens from the intestinal lumen into the systemic circulation. In genetically predisposed individuals, environmental factors alter integrity, leading to increased intestinal permeability, bacterial translocation into the lamina propria, activation of macrophages and lymphocytes, and production of proinflammatory cytokines. These processes generate a vicious inflammatory cycle that maintains and amplifies intestinal lesions.

Cytokines involved in inflammation

Among the most important inflammatory mediators are TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, and interferon- γ . Recognition of the role of these molecules enabled the development of modern biological therapies, which have radically changed the prognosis of pediatric patients with IBD.

Clinical manifestations of inflammatory bowel disease in children

The clinical manifestations of IBD in children differ significantly from those observed in adults. Although classic digestive symptoms are common, approximately 20–25% of pediatric patients initially present with atypical or extraintestinal manifestations, which contributes to diagnostic delay [13]. In pediatric practice, the clinical presentation is influenced by the type of disease (Crohn's disease or ulcerative colitis), lesion location, extent of inflammation, severity of inflammatory activity, patient age, and presence of complications. Absence of classic digestive symptoms does not exclude the diagnosis of IBD. For this reason, pediatricians must adopt a systematic approach and assess both digestive symptoms and systemic manifestations.

Digestive manifestations

Abdominal pain is one of the most frequent presenting symptoms of Crohn's disease. Pediatric studies show that it is present in approximately 70–85% of children diagnosed with Crohn's disease and in 40–60% of those with ulcerative colitis [1].

The characteristics of pain include a recurrent or persistent pattern, predominant periumbilical or right iliac fossa location, postprandial worsening, and association with changes in bowel habits. Abdominal pain is often initially interpreted as functional, especially when routine investigations are normal. When persistent abdominal pain is associated with weight loss, diarrhea, or anemia, suspicion of IBD must be raised immediately.

Chronic diarrhea is the main presenting symptom of ulcerative colitis and one of the most important alarm signs in pediatric gastroenterology. IBD-associated diarrhea is characterized by persistence for more than 2–4 weeks, soft or liquid stool consistency (Bristol types 5–7), increased frequency, presence of nocturnal stools, and limited response to symptomatic treatments.

Nocturnal stools are considered an important indicator of organic pathology and are rare in functional gastrointestinal disorders.

Rectal bleeding—the presence of blood in the stool—is one of the strongest warning signals for inflammatory bowel disease. In ulcerative colitis, rectal bleeding is present in more than 80% of children at the time of diagnosis [14]. Persistent rectal bleeding in the absence of constipation should always be considered pathological until proven otherwise.

General symptoms—in addition to digestive manifestations, many patients present with fatigue, anorexia, prolonged fever, weight loss, and altered general condition. These symptoms reflect systemic inflammation and increased production of proinflammatory cytokines.

Clinical differences between Crohn's disease and ulcerative colitis

Table 1. Predominant clinical manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis in children

Presenting symptoms	Crohn's disease (%)	Ulcerative colitis (%)
General		
Weight loss	55–80	31–38
Fever	38	NA
Anorexia	2–25	6
Growth delay	3–4	0
Fatigue	13–27	2–12
Digestive symptoms		
Abdominal pain	67–86	43–62
Diarrhea	30–78	74–98
Rectal bleeding	22–49	83–84
Nausea/vomiting	6	<1
Constipation	1	0
Perianal disease	6–15	0
Oral ulcers	5–28	13

Perianal disease is one of the most important clinical features of pediatric Crohn's disease and may include perianal fissures, fistulas, abscesses, and ulcerations. Sometimes, perianal lesions precede digestive symptoms by months or even years. The presence of a perianal fistula in a child should prompt active exclusion of Crohn's disease.

Growth and developmental disorders

Growth impairment is one of the most important characteristics of pediatric IBD and one of the main differences from adult disease. Numerous studies have shown that growth failure may precede digestive symptoms by months or years [15].

At the time of diagnosis, 10–40% of children with Crohn's disease have impaired linear growth, most have a history of weight stagnation, and pubertal development may be delayed. Growth deficit results from the simultaneous action of several mechanisms: insufficient food intake; anorexia caused by inflammation and abdominal pain, which reduces caloric intake; malabsorption of proteins, iron, zinc, vitamin D, and vitamin B12; increased energy requirements; and dysregulation of the GH–IGF-1 axis, as inflammatory cytokines inhibit growth hormone activity and reduce hepatic IGF-1 synthesis.

Delayed puberty is observed particularly in adolescents with extensive Crohn's disease, persistent inflammation, and malnutrition; consequences include impaired bone development, substantial psychological impact, and reduction of final adult height.

Growth monitoring should be performed at every visit and should include assessment of weight, height, body mass index, growth velocity, and Tanner stage. Any child with unexplained weight loss, slowing growth velocity, or delayed puberty should be investigated to exclude inflammatory bowel disease.

Extraintestinal manifestations

Extraintestinal manifestations (EIMs) are defined as inflammatory processes affecting organs outside the digestive tract and are directly or indirectly associated with intestinal disease activity. They occur in approximately 6–23% of children with IBD from the time of diagnosis [16]. In some situations, extraintestinal manifestations precede digestive symptoms and represent the first clue to the disease.

Musculoskeletal manifestations are the most frequent pediatric EIMs and may include arthralgia, peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis. Recurrent joint pain associated with digestive symptoms should raise suspicion of IBD.

The most important **cutaneous manifestations** are erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, and psoriasis. Psoriasis may occur independently or as an adverse effect of biological therapy. Ocular manifestations include episcleritis, scleritis, and anterior uveitis. These require urgent ophthalmological evaluation because they may cause severe complications.

Bone manifestations—chronic inflammation and nutritional deficiency predispose to osteopenia, osteoporosis, and increased fracture risk. Bone mineralization should be assessed periodically in children with severe diseases.

Anemia associated with inflammatory bowel disease is the most frequent systemic complication of IBD [17]. In many cases, it represents the first biological sign of the disease and may precede evident digestive manifestations. Pathophysiological mechanisms include iron deficiency caused by gastrointestinal bleeding, reduced dietary intake, impaired intestinal absorption, and chronic inflammation. Inflammatory cytokines stimulate hepatic production of hepcidin, which inhibits ferroportin and reduces intestinal iron absorption and release of iron from stores. The result is functional iron deficiency despite apparently normal tissue reserves. Anemia is associated with fatigue, reduced school performance, impaired cognitive function, and reduced quality of life. In children, identification of iron-deficiency anemia without an obvious cause should lead to exclusion of IBD.

In pediatric IBD, the following points should be remembered:

- Clinical manifestations of pediatric IBD are highly heterogeneous.
- Growth impairment may precede digestive symptoms.
- Extraintestinal manifestations may be the first sign of disease.
- Anemia is the most frequent systemic complication.
- Perianal disease is a major indicator of Crohn's disease.
- Growth assessment should be part of routine examination in every child with persistent digestive symptoms.

Although incidence and prevalence are increasing, IBD continues to be a disease that is rarely considered at the primary care level. Delayed diagnosis in IBD is associated with:

- increased risk of complications;

- growth failure and delayed puberty;
- severe disease phenotype;
- poor response to treatment;
- increased need for surgery;
- reduced health-related quality of life.

Alarm signs, diagnostic delay, and screening tools for early identification of inflammatory bowel disease in children

Importance of early diagnosis

Over the last two decades, therapeutic advances have significantly changed the prognosis of IBD. The introduction of biological therapies and adoption of the “treat-to-target” concept have shown that early intervention can modify the natural history of the disease by reducing intestinal inflammation, preventing structural complications, and improving growth and weight development [18]. To obtain these benefits, diagnosis must be established as early as possible. Unfortunately, many pediatric studies show that the interval between symptom onset and diagnosis remains considerable, ranging from 4 to 18 months, depending on disease type, location, and the healthcare system analyzed [19,20].

Crohn’s disease is consistently associated with longer diagnostic delays compared with ulcerative colitis, because initial symptoms are often nonspecific and evolve insidiously.

Diagnostic delay in inflammatory bowel disease is defined as the period between symptom onset and the definitive diagnosis of IBD. This interval may be divided into three distinct components:

- Interval 1: from symptom onset to the first medical consultation.
- Interval 2: from the first medical consultation to referral to a pediatric gastroenterologist.
- Interval 3: from referral to the specialist to diagnostic confirmation.

Interval 1 – delay dependent on the patient and family.

In most cases, this stage lasts from several days to several weeks. Numerous factors contribute to delayed medical presentation: underestimation of symptoms, interpretation of diarrhea as a banal infectious episode, attribution of abdominal pain to emotional causes, self-medication, use of alternative therapies, difficult access to medical services, and a low level of health education.

An important aspect is that symptoms considered highly suggestive of IBD by physicians may be perceived as trivial by families. This phenomenon is particularly evident in cases of weight stagnation, slowing of growth, chronic fatigue, anorexia, and recurrent oral aphthae.

Table 2. Clinical signs and symptoms and laboratory alarm findings in inflammatory bowel disease in children

Category	Alarm elements
----------	----------------

Symptoms	Fatigue or anorexia
	Nocturnal stools
	Urgency to defecate
	Diarrhea lasting ≥ 2 –4 weeks, with Bristol stool types 5–7, or ≥ 2 episodes in the last 6 months without another apparent cause
	Bloody diarrhea lasting >1 week
	Unintentional weight loss >1 kg
	Anal bleeding in the absence of constipation, according to Rome IV criteria
	First-degree relative with inflammatory bowel disease
Clinical signs	Recurrent oral ulcers
	Recurrent perianal disease: abscesses, fistulas, fissures, or perianal skin tag
	Prolonged fever
	Extraintestinal manifestations: episcleritis, scleritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, psoriasis, arthritis, or digital clubbing
	Delayed linear growth, defined as at least 1 standard deviation below target height
	Delayed puberty
Laboratory investigations	Presence of ASCA or ANCA antibodies
	Increased fecal calprotectin level
	Negative stool culture and parasite tests
	Hemoglobin below normal values for age and sex
	Elevated transaminases
	CRP >10 mg/L
	Platelet count $>450 \times 10^9/L$
	ESR >20 mm/h

Interval 2 – delay dependent on the healthcare system.

This represents the most important component of diagnostic delay. Duration may vary from several weeks to several months. The main causes are lack of clinical suspicion, interpretation of symptoms as functional disorders, attribution of rectal bleeding to hemorrhoids or anal fissures, interpretation of anemia as isolated nutritional deficiency, and incomplete assessment of growth curves.

Many children receive several successive diagnoses before the correct diagnosis is established. European studies show that the most common initial diagnoses are acute gastroenteritis, irritable bowel syndrome, lactose intolerance, gluten intolerance, anal fissures, hemorrhoids, functional abdominal pain, and intestinal parasitoses. This

observation highlights the importance of recognizing alarm signs that distinguish IBD from the much more common conditions encountered in pediatric practice.

Interval 3 – delay dependent on access to the specialist.

This stage is usually the shortest and lasts several days or weeks. Delays are generated by waiting lists, limited access to pediatric endoscopy, prioritization of severe cases, and the need to exclude intestinal infections.

Alarm signs in inflammatory bowel disease

In modern pediatric gastroenterology, the concept of a “red flag” refers to a symptom, clinical sign, or laboratory result that increases the probability of organic disease and justifies additional investigations. In IBD, no single sign is pathognomonic. Clinical value results from the association of several suggestive elements.

Red Flag Index

To reduce diagnostic delay, Danese and colleagues developed the Red Flag Index (RFI), an instrument based on eight clinical criteria [21]. These include perianal disease, nocturnal diarrhea, family history, weight loss, chronic abdominal pain, persistent fever, and changes in bowel habits. Higher scores are associated with a higher probability of Crohn’s disease. However, subsequent studies have shown that the performance of the instrument increases significantly when it is used together with fecal calprotectin measurement.

Need to develop a screening algorithm

Despite the continuous increase in the incidence of pediatric inflammatory bowel disease, these conditions remain relatively rare in the practice of family physicians and general pediatricians. Most children with chronic diarrhea, abdominal pain, or weight loss will not have inflammatory bowel disease, which makes it difficult to select patients who require rapid gastroenterological assessment. Starting from this problem, international expert groups have developed screening tools intended to facilitate early recognition of patients at increased risk of IBD. The most promising of these is the IBD-REFER algorithm, developed and validated for both pediatric and adult populations [22]. Unlike the Red Flag Index, IBD-REFER includes both clinical elements and objective biological parameters, which gives it superior sensitivity and specificity. The ESPGHAN Porto criteria for pediatric IBD recommend that every child with suspected IBD be evaluated by history, clinical examination, blood and fecal tests, exclusion of infections, upper gastrointestinal endoscopy, and complete ileocolonoscopy with multiple biopsies from all segments, combined with small-bowel imaging—preferably magnetic resonance enterography—except in cases of typical ulcerative colitis confirmed endoscopically and histologically.

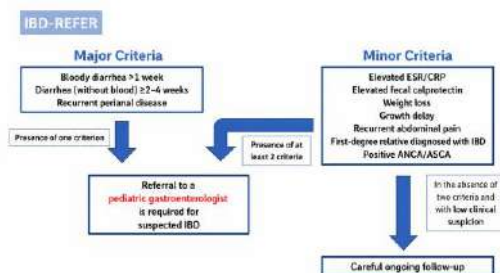


Figure 4. IBD-REFER criteria in pediatric IBD.

The final diagnosis is made by integrating clinical, endoscopic, histological, biological, and imaging data, with classification as Crohn's disease, typical or atypical UC, or IBD-U.

Conclusions

1. Pediatric inflammatory bowel diseases are complex chronic disorders with a major impact on child development. Although incidence and prevalence are continuously increasing, diagnosis remains frequently delayed because of heterogeneous clinical presentation.
2. Alarm signs that should raise suspicion of IBD include persistent diarrhea, rectal bleeding, weight loss, growth impairment, perianal disease, anemia, and extraintestinal manifestations.
3. Fecal calprotectin is currently the most useful available noninvasive biomarker, and the IBD-REFER criteria are a valuable tool for selecting patients who require gastroenterological assessment.
4. Diagnostic confirmation should be performed according to the ESPGHAN Porto criteria by integrating clinical, biological, endoscopic, histopathological, and imaging data.
5. Increasing awareness of alarm signs among pediatricians and family physicians is one of the most effective strategies for reducing diagnostic delay and improving the prognosis of children with inflammatory bowel disease.

References

1. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169:1053–1060.
2. Kuenzig ME, Bhatti J, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2022;162:1147–1159.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314–1321.
4. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, Thiis-Evensen E, et al. Time to diagnosis in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:664–668.
5. Schoepfer AM, et al. Diagnostic delay and outcomes in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2013;87:20–28.
6. Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Epidemiology of pediatric IBD. *Gut.* 2017;66:597–606.

7. Turner D, Ruemmele FM, et al. Management of pediatric ulcerative colitis. JPGN. 2018.
8. Uhlig HH, Schwerdt T, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset IBD. Gastroenterology. 2014.
9. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. N Engl J Med. 2020.
10. de Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via genetics. J Autoimmun. 2015.
11. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol. 2018.
12. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages of inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021.
13. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 2015;169:1053–1060.
14. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018.
15. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004.
16. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2024.
17. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients. 2021.
18. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II and Treat-to-Target Strategies in IBD. Gastroenterology. 2021.
19. van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, et al. Safely Reducing Diagnostic Delay in Pediatric IBD. JPGN. 2014.
20. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2012;107:941–949.
21. Danese S, Fiorino G, Mary JY, et al. Development and Validation of the Red Flags Index for Early Diagnosis of Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2015.
22. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Development and Validation of IBD-REFER Criteria. J Crohns Colitis. 2023.
23. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58:795–806.
24. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria. JPGN. 2014;58:795–806.
25. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2021.
26. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical Value of Fecal Calprotectin. Gastroenterology Clinics of North America. 2023.
27. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset IBD. Gastroenterology. 2008.

ACTUALITĂȚI ÎN ABORDAREA CLINICĂ A ALERGIEI ALIMENTARE LA COPII

Ecaterina Stasii¹, Olesia Nicu², Irina Moldovanu²

Relevanța problemei. În ultimii ani, s-a înregistrat o creștere a prevalenței și o evoluție mai severă a bolilor alergice în copilărie, o deplasare a debutului acestora către o perioadă mai timpurie și o creștere a proporției formelor combinate de patologie alergică.

Conform datelor publicate, alergiia alimentară (AA) afectează circa 7- 10% din populație, în special grupele de vârstă mai tinere.¹⁻³ Prevalența AA la nivel Global difera de la o țară la alta, ce se datorează în mare măsură de metodele utilizate pentru studierea sensibilizării alimentare în populație.^{4,5} În mod contrar cu prevalența mai înaltă, copiii mici se referă la grupa de vârstă cu cele mai multe oportunități pentru prevenție și tratamente modificatoare de boală, deoarece răspunsul lor imun este mai plastic și mai receptiv la imunomodulare. Însa deseori copiilor cu alergii alimentare li se prescrie diete de eliminare pe termen lung, fără justificare, ceea ce duce la diverse manifestări ale malnutriției.

Alergia alimentară– stare de hipersensibilitate față de produsele alimentare, condiționată de mecanismele immune.⁶ Este o reacție adversă a sistemului imunitar care apare la scurt timp după consumul unui anumit aliment. Chiar și o cantitate mică din alimentul respectiv poate declanșa semne și simptome digestive, urticarie sau wheezing, în unele cazuri, o alergie alimentară poate provoca simptome severe sau chiar o reacție care pune viața în pericol cum e anafilaxia ^{5,6}.

Este crucial să se facă distincție între o alergie alimentară și o intoleranță alimentară.^{5,8} Deși pot avea simptome digestive similare, mecanismele, gravitatea și managementul sunt fundamental diferite. Confundarea lor pot duce la restricții dietetice inutile, fie, mai grav, la estimarea unui risc vital.

În funcție de mecanismul imunopatogenetic predominant AA poate fi clasificată în mediată de IgE, non-IgE și mixtă, mediată de IgE și non-IgE ^{7,8}. Ca parte a diagnosticului diferențial al AA mediate de IgE, se pot lua în considerare alergiile alimentare care nu sunt mediate de IgE sau sunt mixte între IgE și non-IgE ^{7,8}

Există și alte cauze ale reacțiilor adverse la alimente care nu au un mecanism imunologic și care trebuie luate în considerare ca parte a diagnosticului diferențial al alergiei alimentare mediate de IgE.^{5,8} Astfel de entități clinice pot fi de origine metabolică, farmacologică sau toxică sau pot avea un alt mecanism patogenic. La grupa de sensibilizatori de origine metabolică se referă intoleranța la lactoză, galactozemia, intoleranța la oligozaharide fermentative, dizaharide, monozaharide și pololi. În grupa de origine farmacologică, inclusiv chimică sunt incluse alimente cu conținut ridicat de histamină, alimente care eliberează histamină, care conțin tiramina, cofeina, teobromina, fenetilamina, α -solanină, glutamat monosodic, alcool, serotonină, triptamină s.a. Sensibilizatorii de origine toxică se notează în gastrite/enterite infecțioase, intoxicație cu histamină din unele produse alimentare.⁸

Metodele utilizate în practica pe scară largă pentru identificarea alergenilor alimentari cauzali, cum ar fi testele cutanate și testele de provocare, nu sunt suficient de informative și sunt adesea contraindicate în perioada acută a bolii, în timp ce metodele moderne de diagnostic de laborator existente nu au fost suficient studiate și sunt furnizate date contradictorii cu privire la valoarea lor diagnostică.⁸ Cu toate acestea, identificarea la timp a alergenilor alimentari cauzatori și eliminarea acestora sunt esențiale pentru un tratament de succes, inclusiv selectarea intervențiilor imunomodulatoare specifice, cum ar fi imunoterapia specifică alergenilor și terapia biologică.^{8,9}

Scopul studiului a fost de a examina sensibilitatea și specificitatea testelor de diagnostic specific în alergiile alimentare la copii cu diferite variante clinice.

Materiale și metode. Pentru atingerea obiectivului stabilit, au fost examinați 525 de copii cu alergii alimentare cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani (307 băieți și 218 fete), dintre care 315 aveau dermatită atopică (DA); 243 - astm bronșic (AB); 53 - urticarie cronică cu edem Quincke (UC). În 132 de cazuri s-au observat leziuni cutanate și respiratorii combinate.

Au fost studiate următorii indicatori: sensibilitatea (ISE), specificitatea (ISP), nivelurile valorii predictive a rezultatelor pozitive (VPRP) și rezultatelor negative (VPRN) ale metodelor de diagnostic alergologic.

A fost efectuată o analiză comparativă a acestor parametri utilizând date din istoricul alergiilor (IA), jurnalului alimentar (JA), teste provocare alimentare orale (TPAO), teste cutanate prick (TCP), test de analiza imunoenzimatică (ELISA) și testul de inhibare a migrării leucocitelor (TIML). Controlul pozitiv a fost reprezentat de rezultatele obținute la un grup de pacienți cu alergii alimentare confirmate utilizând o combinație de metode, în timp ce controlul negativ a fost reprezentat de datele obținute la un grup de copii care suferă de patologie alergică neasociată cu alimente și/sau la copii aparent sănătoși.

Rezultatele obținute au fost evaluate și analizate prin intermediul programei EXCEL, utilizând funcțiile și modulele acestei programe, datele fiind prezentate sub formă de valoare medie (M) $\pm$ eroarea standard de la media seriei de valori și frecvență ($n\%$), a mediei geometrice ($M_{geom.}$), a intervalelor de încredere (II), a semnificației diferentelor, coeficientului de corelație.

Rezultate. Analiza datelor obținute a 525 de copii cu alergii alimentare a demonstrat niveluri variate de informativitate a colectării IA în diferite forme clinice, în funcție de tipul și spectrul de sensibilizare și de vârsta pacientului. La prima etapă a fost determinată valoarea diagnostică a IA pentru identificarea alergiilor alimentare la pacienți. Calculul informativității metodei IA a dat un coeficient de 68,7% cu un ISP mai mare de 84,2%. Date fals pozitive (FP) au fost observate la 15,7% dintre pacienți, iar date fals negative (FN) la 31,3%. S-a constatat că semnificația diagnostică a rezultatelor pozitive ale metodei IA a atins 83,8%, cu o valoare predictivă a rezultatelor negative de 69,4%. La compararea datelor obținute, cea mai mare valoare informativă a IA pentru identificarea alergiilor alimentare a fost observată la grupul de copii cu urticarie

recurentă și dermatită atopică, iar cea mai mică la astmul bronșic, la care s-a stabilit ISE de 45% și ISP 92% (Figura 1). Cel mai înalt coeficient de sensibilitate al IA a fost obținut la grupa de vârstă a copiilor sub 1 an, comparativ cu copiii din grupa de vârstă de la 4 la 6 ani ($P < 0,02$) și de la 7 la 18 ani.

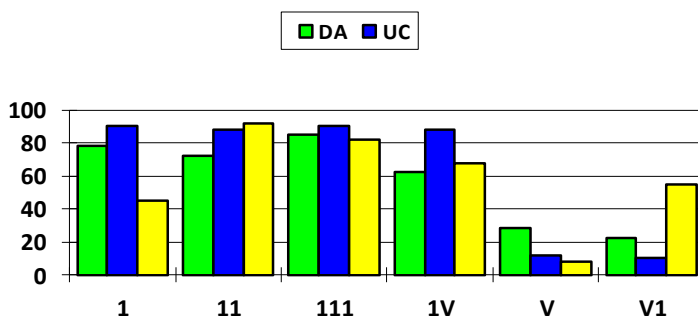


Figura 1. Caracteristici comparative ale indicatorilor de conținut informațional ai metodei de colectare a unei anamneze alergologice pentru identificarea alergiilor alimentare în diferite forme clinice. Denumire: 1 - sensibilitate; 11 - specificitate; 111 - semnificație diagnostică (+) a rezultatelor; 1V - semnificație prognostică (-) a rezultatelor; V - rezultate false (+); V1 - rezultate false (-).

În studierea acceptabilității metodei IA pentru identificarea varietatea alergenilor cauzali cu grad de expresivitate semnificativ, s-a constatat cea mai informativă este pentru identificarea sensibilizării la pește, miere, albuș de ou, citrice și mai puțin informativă pentru făină de grâu, carne de vită, lapte.

Au fost analizate valorile obținute din jurnalele alimentare înregistrate de părinți de la 83 de pacienți cu vârste cuprinse între 3 luni și 14 ani. Durata completării informațiilor a constat între 3 luni și 1 an. Au fost evaluate în total 833 de probe, dintre care 356, sau 42,7%, au fost pozitive. După cum se arată în Tabelul 1, cele mai frecvente reacții de hipersensibilitate identificate din JA, au fost la albușuri de ou, pește, miere și lapte.

S-a constatat, că în 47,5% din cazuri, simptomele clinice după consumul alergenului cauzal au apărut în decurs de 30 de minute până la 6 ore; ceva mai rar (38,7%) în primele 30 de minute; după 6-12 ore - 10,1% din cazuri, iar după 12 ore, simptomele specifice au fost înregistrate doar în 3,7% din cazuri.

Tabelul 1. Frecvența rezultatelor pozitive din jurnalul alimentar și distribuția acestora în funcție de momentul apariției lor (%)

Denumirea produsului alimentar	Frecvența probelor pozitive	Debutului simptomelor clinice			
		< 30 minute	30-60 minute	6-12 ore	>12 ore
Lapte de vaci	51,8	23,2	55,8	18,6	4,6
Ou albus	65,0	35,2	51,8	3,7	9,3
Ou galbenus	37,3	19,4	59,2	22,6	6,5
peste	62,6	53,8	37,0	7,4	0
Faina de grau	9,6	0	25,0	50,0	25,0
Carne de vita	26,5	13,6	63,6	22,7	0
Citrice	38,5	56,3	43,7	0	0
Miere	54,6	19,1	68,0	8,5	4,3
Nuci	34,9	6,9	17,2	34,5	41,4
Struguri	21,7	44,4	50,0	5,6	0

S-a stabilit că ISE metodei JA pentru detectarea alergiilor alimentare atinge 95% cu un ISP de 86%, cu o semnificație diagnostică a rezultatelor pozitive la nivelul de 90,5% și o semnificație prognostică a datelor negative de 92,8%. Rezultate fals negative prin metoda JA au fost obținute la 5% dintre pacienți, care sunt aparent asociate cu prezența formelor subclinice și/sau confirmă natura ciclică a cursului clinic al sensibilizării alimentare. În 13% din cazuri s-au înregistrat rezultate fals pozitive care, posibil asociate cu interpretarea incorectă a reacțiilor de răspuns, în special la grupul de copii cu sensibilizare polivalentă și/sau cu sensibilitate indusă de alți factori.

Efectuarea testelor de provocare alimentară orală (TPAO) supravegheată medical în diagnosticarea alergiilor este de mare importanță. Există opinii contradictorii cu privire la caracterul informativ al metodei pentru detectarea AA, însă se subliniază că TPAO cu alergeni alimentari confirmă existența sensibilizării alimentare și nu doar a AA. Sunt recomandate la pacienții cu diagnostic neclar.⁸ Trebuie acordată atenție pentru a se asigura că provocarea este sigură; criteriile de siguranță includ evaluarea severității reacțiilor raportate, a alimentelor implicate, a comorbidităților alergice, a altor afecțiuni medicale și a capacității de a-și da consimțământul⁸.

TPAO a fost utilizat la 42 de pacienți cu vârsta peste 4 ani. Ca alergeni s-au folosit laptele de vacă, albușurile și gălbenușurile de ou și făina de grâu. Au fost efectuate un total de 156 de probe. Calculul informativității acestei metode a relevat o rată ISE de 62%, o rată ISP de 91,4% și o rată ridicată RFN (45,7%).

TCP a fost efectuat la 355 de copii care sufereau de diverse forme clinice de alergii alimentare. Pentru teste, au fost aplicate 25 alergeni standardizati alimentari (lapte de vacă, ou de găină, albuș de ou, gălbenuș de ou, carne de pui, vită, porc, rață, pește, cod, merluciu, cod galben, făină de grâu și secară, hrișcă, fulgi de ovăz, orez, orz, lămâie, portocală, mandarină, struguri, căpșuni, morcovi, roșii). În total au fost efectuate 5.865 de teste cutanate, dintre care 1.348 (22,9%) au fost pozitive. Alergenii cel mai frecvent detectați au fost ouăle (32%), albușurile de ou (32%), peștele (30%), puiul (28%), lămâia (25%), portocalele (23%), roșiile (23%), laptele (22%) și strugurii (21%).

Cea mai mare proporție de probe pozitive a fost determinată în grupul de copii care suferă de urticarie recurentă și dermatită atopică (47% și, respectiv, 38%) și mai rar în cazul bronșitei astmatice și astmului bronșic (16% și, respectiv, 14%). O analiză a cazurilor cu RFN ale testului TCP au fost stabilite în alergiile la lapte, ouă, carne, hrișcă, orez, orz și mai rar la pește, căpșuni, portocale, zmeură (Figura 2).

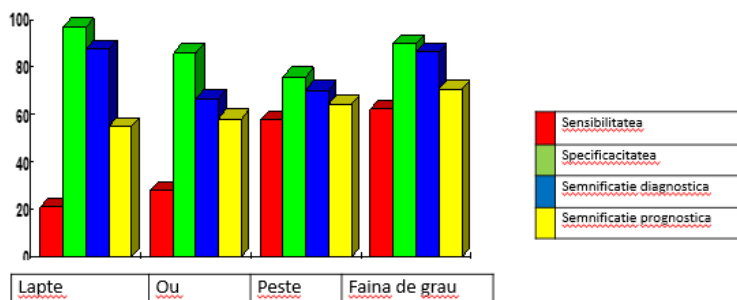


Figura 2. Conținut comparativ de informații privind metoda de testare cutanată pentru detectarea sensibilizării la alergenii din lapte, ouă, pește și făină de grâu.

Astfel, informativitatea TCP pentru detectarea alergiilor alimentare este moderat semnificativă, crescând în funcție de numărul de alergeni testați. Valoarea diagnostică a TCP este determinată de tipul de sensibilizare, evoluția sensibilizării, durata bolii și vârsta pacientului.

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)-testul pentru detectarea IgE specifici a fost efectuat la 325 de pacienți cu identificarea a 11 alergeni. Au fost analizate în total 2.038 de probe, dintre care 838 (42,6%) au fost reacții pozitive, semnificative din punct de vedere diagnostic, corespunzătoare claselor de severitate de la 2-4.

Analiza datelor obținute ne-a permis să stabilim o rată a ISE de 88%, cu un ISP ridicat (95%) și o valoare predictivă pozitivă ridicată (94,6%). Aceste rezultate ne permit să concluzionăm că mecanismul imunopatologic IgE-reaginic este implicat în patogeniza reacțiilor clinice și a simptomelor cauzate de alergiile alimentare în 88% din cazuri.

TIML a fost studiat la 172 de copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 14 ani, dintre care 126 au suferit de diverse manifestări clinice ale alergiilor alimentare (dermatită atopică, urticarie recurentă, astm bronșic), 16 copii sănătoși și 30 de copii care sufereau de astm bronșic, la care a fost confirmată etiologia alergică de geneză non-alimentară. Un total de 1.886 de probe au fost administrate pentru 21 de tipuri de alergeni alimentari. O reacție a fost considerată pozitivă dacă indicele de migrare (IM) a fost mai mic de 0,7 (migrare inhibată) și mai mare de 1,3 (migrare stimulată). Rezultatele au arătat că, la copiii sănătoși, RI a fost negativ pentru toți alergenii utilizați, IM fluctuând între 0,7 și 1,3, cu o valoare medie de $1,02 \pm 0,05$. Rata ISE pentru TIML a fost de 100%, cu o valoare ISP de 90%. La compararea rezultatelor TIML pe baza severității reacției cu date similare obținute prin ELISA și TCP, s-a evidențiat un coeficient de concordanță foarte scăzut, variind de la 0,13 la 0,35 pentru ELISA și de la 0,28 la 0,65 pentru SCT. Aceste date indică faptul că TIML oferă informații independente, indicând, detectarea sensibilizării mediate celulare.

Analiza datelor obținute ne permite să afirmăm că metodele utilizate pentru diagnosticarea alergiilor, cum ar fi IA, JA, SCP, TCP, ELISA și TIML, sunt foarte specifice pentru diagnosticarea alergiilor alimentare, dar în ceea ce privește sensibilitatea, acestea diferă în intervalul de la 41% la 100% (Tabelul 2).

Tabelul 2. Caracteristici comparative ale conținutului informațional al metodelor de diagnostic alergologic pentru alergiile alimentare la copii (%)

Indicatori	IA	JA	TPAO	TCP	IgE (ELISA)	TIML
Sensibilitatea	68,7±3,6	95,0±3,4	54,8±8,4	41,0±4,9	80,0±3,2	100
Specificitatea	84,2±3,1	86,0±6,3	97,1±2,8	71,0±4,5	95,0±2,1	90,0±1,2
Semnificatia diagnostica a rezultatelor pozitive	83,8±3,2	90,5±3,6	95,0±4,8	58,5±5,9	94,6±2,3	90,1±1,2
Semnificatia prognostica a rezultatelor negative	69,4±3,5	92,8±3,1	68,0±6,6	54,6±4,4	88,7±3,1	100
RFN	31,3	5,0	45,7	59,0	12,0	0
RFP	15,8	14,0	2,9	29,0	5,0	10,0

Concluzie. Se confirma faptul, ca cele mai informative si sigure metode de identificare a sensibilizării la alergenii alimentari sunt testele in vitro, care demonstreaza valori mai inalte a ISE și ISP comparativ cu cele in vivo. Avantajul metodelor in vitro constă în posibilitatea utilizării lor in diferite perioade de vârstă, in diverse forme clinice și în orice stadiu al bolii, permițând totodată obținerea celor mai complete informații pentru elaborarea mai rapidă a dietelor de eliminare, care stau la baza terapiei complexe a alergiilor alimentare la copii. S-a dovedit, ca colectarea istoricului alergologic este un element cheie în evaluarea diagnostică a alergiei alimentare mediate de IgE, permițând estimarea unei probabilități pre-test a alergiei alimentare și ghidând alegerea alergenilor pentru testare. Probabilitatea post-test, bazată pe combinația IA cu rezultatele testelor, va determina dacă este necesar un TPAO pentru a clarifica statutul alergic la alimentul suspect. TPAO este standardul de referință, mai ales pentru cazurile echivoce, pentru a confirma alimentul declanșator și a sprijini luarea deciziilor clinice.

Diagnosticul precis și gestionarea personalizată a alergiilor alimentare sunt de o importanță majoră, atât în ghidarea evitării alergenilor și a tratamentului de urgență, cât și în evitarea restricțiilor alimentare inutile. Reevaluarea periodică a copiilor cu alergii alimentare folosind o evaluare similară permite reintroducerea alimentului în caz de dobândire spontană a toleranței orale și investigarea noilor alergii alimentare care se pot dezvolta în timp.

Bibliografie.

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003
2. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e185630. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-646. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.026
4. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: an updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(2):351-368. doi:10.1111/all.15560
5. Elghoudi and H. Narchi, "Food Allergy in Children-The Current Status and the Way Forward," *World Journal of Clinical Pediatrics* 11,no. 3 (2022): 253–269.
6. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357-377. doi:10.1111/all.15032
7. Genuneit J, Jayasinghe S, Riggioni C, et al. Protocol for a systematic review of the diagnostic test accuracy of tests for IgE mediated food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13684. doi:10.1111/pai.1368
8. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI Guidelines on the Diagnosis of IgE- mediated Food Allergy. *Allergy.* 2023; 78(12):3057-3076.
9. EAACI guidelines on the management of IgE- mediated food allergy Alexandra F. Santos, | Carmen Riggioni, Ioana Agache, Cezmi A. Akdis, et al. DOI: 10.1111/all.16345 *Allergy.* 2025;80:14–36

ROLUL FACTORILOR MATERNAL ȘI NEONATAL ÎN DETERMINISMUL OBEZITĂȚII LA COPIL

Oana Mărginean

*Clinica Pediatrie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie
„George Emil Palade”, Tîrgu Mureș, România*

Rezumat.

Este prezentat un sumar al principalilor factori maternal și neonatal în determinismul obezității la copil. Obezitatea copilului este problemă importantă de sănătate publică din cauza incidenței tot mai mari a acestei tulburări. Incidența supraponderabilității și a obezității are o rată de 2% pe an. Obezitatea pediatrică atinge proporții epidemice la nivel mondial, indiferent de vârstă. OMS raportează 40 de milioane de copii sub 5 ani, diagnosticați cu obezitate cu o tendință pentru copii mai mici. Prevalența globală a excesului de greutate și a obezității pediatrice variază de la 5,7% până la 40% în funcție de populația studiată [1-2, 7]. Este o tulburare cronică a stării nutriționale cu determinism multifactorial: genetic, de mediu, stil de viață, factorii psihologici și interacțiunile dintre ei. Impactul obezității în patologia pediatrică se datorează complicațiilor cardiovasculare, renale, metabolice, dar și problemelor de inserție psihologică și socială ale copilului.

Obezitatea apare la persoanele predispuse genetic care îndeplinesc condițiile "obezogenice" - cu obiceiuri alimentare necorespunzătoare, sărăcie, tradiții culturale. Sunt cunoscute polimorfisme genetice materne, prin 32 loci ai genomului uman care sunt incriminați în creșterea greutatei copilului la naștere, dar numai 2% din populație a fost găsit pentru a transporta aceste gene [1-3].

Factorii maternali implicați în riscul de obezitate la copil sunt: obezitatea maternă pregestațională, creșterea excesivă în greutate în timpul sarcinii, diabetul gestațional și hiperglicemia maternă, alimentația maternă în timpul sarcinii, stilul de viață matern, factorii genetici și epigenetici [4-7].

Există o interacțiune complexă între alimentația maternă și obezitate, diabetul zaharat gestațional, compoziția microbiană placentară și riscul obezității infantile prin modificări importante ale microbiomului intestinal al nou-născutului începând cu viața intrauterină. Microbiomul la mamele supraponderale sau obeze este asociat cu un risc crescut de obezitate precoce la sugari. Compoziția microbiană timpurie prezice dezvoltarea obezității mai târziu în viață.

Factori neonatali asociați cu dezvoltarea obezității la copil sunt: greutatea la naștere (greutate mare pentru vârsta gestațională, greutate mică la naștere), prematuritatea, alimentația în perioada neonatală (alimentația artificială cu aport proteic crescut), ritmul de creștere în primul an de viață, microbiota intestinală neonatală (colonizarea intestinală timpurie, influența nașterii prin operație cezariană, utilizarea antibioticelor în perioada neonatală, relația dintre microbiotă și metabolismul energetic) [5-6].

Dezvoltarea obezității infantile este rezultatul unui proces complex care începe încă din perioada intrauterină și continuă după naștere prin influența factorilor de mediu și comportamentali. Efectele acestor expuneri sunt cumulative, iar riscul de obezitate crește atunci când factorii de risc prenatali sunt urmați de condiții postnatale nefavorabile.

Subliniem rolul major al microbiotei intestinale în dezvoltarea excesului de greutate/obezității infantile. Umplerea lacunelor existente în ceea ce privește relația dintre compoziția microbiană intestinală și obezitatea pediatrică este piatra de temelie pentru dezvoltarea unor strategii profilactice și/sau terapeutice inovatoare care vizează reducerea incidenței excesului de greutate/obezității atât la copii, cât și la adulți. Nu mai puțin important este rolul dietei în perioadele critice ale vieții: sarcina (creșterea adecvată în greutate în timpul sarcinii), nou-născutul (reducerea aportului de proteine în copilărie), copilăria dar și maturitatea.

Cuvinte-cheie: obezitate, copil, factor maternal, neonatal, microbiota intestinală

THE ROLE OF MATERNAL AND NEONATAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CHILDHOOD OBESITY

Oana Marginean

Department of Pediatrics, "George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology, Targu Mures, Romania

Summary

This paper presents a summary of the main maternal and neonatal factors involved in the development of childhood obesity. Childhood obesity is an important public health problem due to the increasing incidence of this disorder. The incidence of overweight and obesity is increasing at an annual rate of 2%. Pediatric obesity is reaching epidemic proportions worldwide, across all age groups. WHO reports 40 million children under 5 years of age diagnosed with obesity with a trend for younger children. The global prevalence of overweight and pediatric obesity ranges from 5.7% to 40% depending on the studied population [1-2,7]. It is a chronic nutritional disorder with multifactorial determinism: genetic environmental, lifestyle, psychological factors and their complex interplay. The impact of obesity in pediatric morbidity is due to cardiovascular, renal, metabolic complications, as well as the psychological and social integration challenges faced by the child. Obesity occurs in genetically predisposed individuals who meet the "obesogenic" conditions – characterized by inappropriate eating habits, poverty, cultural traditions. Maternal genetic polymorphisms are well known; 32 loci within the human genome have been implicated in increased birth weight, although only 2% of the population has been found to carry these genetic variants [1-3].

Maternal factors involved in the risk of childhood obesity are: pregestational maternal obesity, excessive weight gain during pregnancy, gestational diabetes and maternal hyperglycemia, maternal diet during pregnancy, maternal lifestyle, genetic and epigenetic factors [4-7]. There is a complex interaction between maternal nutrition and obesity, gestational diabetes mellitus, placental microbial composition and the risk of infant obesity, mediated by significant alterations in the neonatal gut microbiome that originate *in utero*. The microbiome in overweight or obese mothers is associated with an increased risk of early obesity in infants. Early microbial composition predicts the development of obesity later in life.

Neonatal factors associated with the development of obesity in children are: birth weight (large for gestational age, low birth weight), prematurity, neonatal nutrition (formula feeding with high protein intake), the growth rate in the first year of life, neonatal intestinal microbiota (early intestinal colonization, the impact of cesarean delivery, neonatal antibiotic administration, and the relationship between microbiota and energy metabolism) [5, 6]. The development of childhood obesity is the result of a complex process that begins *in utero* and continues after birth, mediated by the influence of environmental and behavioral factors. The effects of these exposures are cumulative, and the risk of obesity increases when prenatal risk factors are followed by unfavorable postnatal conditions.

We emphasize the major role of the gut microbiota in the development of pediatric overweight/obesity. Addressing the current knowledge gaps regarding the relationship between gut microbiota composition and pediatric obesity is the cornerstone for developing innovative prophylactic and/or therapeutic strategies aimed at reducing the incidence of overweight and obesity in both children and adults. Furthermore, we highlight the critical role of diet during critical periods of life: pregnancy (adequate weight gain during pregnancy), the newborn (reducing protein intake in infancy), childhood and adulthood.

Keywords: *obesity, child, maternal factor, neonatal, gut microbiota*

Bibliografie

1. Moraes, S.A. de; Beltrán Rosas, J.; Mondini, L.; Freitas, I.C.M. de [Prevalence of overweight and obesity, and associated factors in school children from urban area in Chilpancingo, Guerrero, Mexico, 2004]. *Cad. Saude Publica* 2006, 22, 1289–1301
2. Ogden, C.L.; Carroll, M.D.; Kit, B.K.; Flegal, K.M. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA* 2014, 311, 806–814
3. Mărginean, C.O.; Mărginean, C.; Meliț, L.E. New Insights Regarding Genetic Aspects of Childhood Obesity: A Minireview. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 271
4. Chu, D.M.; Meyer, K.M.; Prince, A.L.; Aagaard, K.M. Impact of Maternal Nutrition in Pregnancy and Lactation on Offspring Gut Microbial Composition and Function. *Gut Microbes* 2016, 7, 459–470
5. Lundgren, S.N.; Madan, J.C.; Emond, J.A.; Morrison, H.G.; Christensen, B.C.; Karagas, M.R.; Hoen, A.G. Maternal Diet during Pregnancy Is Related with the Infant Stool Microbiome in a Delivery Mode-Dependent Manner. *Microbiome* 2018, 6, 109, doi:10.1186/s40168-018-0490-8
6. Gibson, M.K.; Wang, B.; Ahmadi, S.; Burnham, C.-A.D.; Tarr, P.I.; Warner, B.B.; Dantas, G. Developmental Dynamics of the Preterm Infant Gut Microbiota and Antibiotic Resistome. *Nat. Microbiol.* 2016, 1, 16024
7. World Health Organization. Childhood overweight and obesity reports.

HIPEREOZINOFILIA LA SUGAR

Selevestru Rodica

*¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie*

Rezumat.

Clasificarea hipereozinofiliei în funcție de durată și etiologie, alături de particularitățile pediatrice și de utilizarea unui algoritm diagnostic structurat, permite o abordare sistematică și eficientă a acestor cazuri. Aceasta contribuie la evitarea investigațiilor inutile și la identificarea precoce a formelor severe sau potențial amenințătoare de viață.

Se desting trei noțiuni clinice în practica medicală: 1. eozinofilie – creșterea numărului de eozinofile peste limita superioară normală pentru vârstă; 2. hipereozinofilie (HE) – numărul absolut de eozinofile ≥ 1500 celule/ μ L; 3. sindromul hipereozinofilic (HES) – hipereozinofilie asociată cu afectare tisulară sau disfuncție de organ indusă de eozinofile.

În concluzie, eozinofilele constituie un element central al imunologiei moderne, iar înțelegerea aprofundată a rolului lor are implicații directe asupra diagnosticului și managementului bolilor alergice, inflamatorii și hematologice în populația pediatrică. În articol este prezentat un reviu bibliografic al principalelor repere de a recunoaște și monitoriza creșterea numărului absolut de eozinofile la copilul mic.

Cuvinte-cheie: eozinofilie, hipereozinofilie, sindrom hipereozinofilic, copil, sugar.

Summary

HYPEREOZINOPHILIA IN INFANTS

Selevestru Rodica

*¹Department of Pediatrics, „Nicolae Testemițanu”, State Medical and
Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova*

The classification of hypereosinophilia according to duration and etiology, together with pediatric peculiarities and the use of a structured diagnostic algorithm, allows a systematic and efficient approach to these cases. This contributes to the avoidance of unnecessary investigations and the early identification of severe or potentially life-threatening forms. Three clinical concepts are distinguished in medical practice: 1. eosinophilia – an increase in the number of eosinophils above the upper normal limit for age; 2. hypereosinophilia (HE) – absolute eosinophil count (AEC) ≥ 1500 cells/ μ L; 3. hypereosinophilic syndrome (HES) – hypereosinophilia associated with tissue damage or organ dysfunction induced by eosinophils.

In conclusion, eosinophils constitute a central element of modern immunology, and a thorough understanding of their role has direct implications for the diagnosis and management of allergic, inflammatory and hematological diseases in the pediatric population. The article presents a bibliographic review of the main landmarks to recognize and monitor the increase in the absolute number of eosinophils in young children.

Key words: *eosinophilia, hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome, child, infant.*

Eozinofilele sunt granulocite ale liniei mieloide, reprezentând în mod normal 1–5% din leucocitele circulante. Acestea sunt produse în măduva osoasă hematogenă prin diferențierea celulelor stem hematopoietice pluripotente către progenitorii mieloizi comuni și ulterior către progenitorii eozinofilici specifici. Procesul de eozinofilopoieză este reglat în principal de interleukina-5 (IL-5), alături de IL-3 și factorul de stimulare a coloniilor granulocito-macrofagice (GM-CSF), care promovează proliferarea, maturarea și supraviețuirea eozinofilelor [1,6].

După maturare, eozinofilele sunt eliberate în circulația periferică, unde au o durată de viață relativ scurtă. Timpul de înjumătățire în sânge este estimat la aproximativ 8–18 ore, iar după migrarea în țesuturi pot supraviețui între 2 și 7 zile, în funcție de microambientul local și de stimulii citokinici prezenți [1]. Majoritatea eozinofilelor organismului nu se găsesc în sângele periferic, ci în țesuturi, raportul eozinofile tisulare/eozinofile circulante fiind estimat la aproximativ 100:1. În condiții fiziologice, acestea sunt localizate predominant în mucoasa tractului gastrointestinal, căile respiratorii, timus, uter și țesutul adipos [1,2].

Mult timp considerate exclusiv celule efectoare implicate în helmintiaze și alergii, eozinofilele sunt actualmente recunoscute ca elemente esențiale ale imunității înnăscute și ale homeostaziei tisulare [1]. Acestea participă la apărarea antiparazitară prin eliberarea proteinelor granulelor citoplasmatică, inclusiv proteina bazică majoră (MBP), proteina cationică eozinofilică (ECP), neurotoxina derivată din eozinofile (EDN) și peroxidaza eozinofilică (EPO), molecule cu efect citotoxic asupra helmintilor și a altor agenți patogeni [6].

Pe lângă funcția antiinfecțioasă, eozinofilele exercită roluri imunomodulatoare complexe prin secreția unei game largi de citokine, chemokine, mediatori lipidici și factori de creștere. Acestea contribuie la reglarea răspunsului imun adaptativ, remodelarea tisulară, angieneză, repararea leziunilor și menținerea homeostaziei mucoaselor [1,6]. În ultimii ani s-a demonstrat că eozinofilele participă activ la procese fiziologice din intestin, plămân, țesut adipos și musculatură scheletică, depășind conceptul tradițional de simplă celulă inflamatorie [2].

Se disting trei noțiuni clinice în practica medicală: 1. eozinofilie – creșterea numărului de eozinofile peste limita superioară normală pentru vârstă; 2. hipereozinofilie (HE) – numărul absolut de eozinofile ≥ 1500 celule/ μ L; 3. sindromul

hipereozinofilic (SHE) – hipereozinofilie asociată cu afectare tisulară sau disfuncție de organ indusă de eozinofile. În practica clinică pediatrică, cea mai accesibilă și importantă metodă de evaluare a eozinofilelor rămâne hemoleucograma completă cu formulă leucocitară și calculul numărului absolut de eozinofile (*Absolute Eosinophil Count – AEC*). Numărul absolut este superior procentului relativ de eozinofile, deoarece elimină influența variațiilor celorlalte populații leucocitare și permite clasificarea severității eozinofiliei [4]. În pediatrie, hipereozinofilia este definită printr-un AEC ≥ 1500 celule/ μL , documentat la cel puțin două determinări separate [4,5]. Totuși, sângele periferic reflectă doar o fracțiune redusă din masa totală a eozinofilelor organismului. În funcție de contextul clinic, evaluarea poate fi completată prin identificarea eozinofilelor în diverse produse biologice.

Secrețiile nazale pot fi analizate prin citologie utilizând colorații *May-Grünwald-Giemsa* sau *Wright-Giemsa*, care permit cuantificarea eozinofilelor nazale și evidențierea inflamației alergice locale, fiind utile în special în rinita alergică [3].

Sputa indusă permite evaluarea inflamației eozinofilice a căilor respiratorii inferioare și este utilizată frecvent în monitorizarea astmului bronșic. O proporție crescută de eozinofile în spută se corelează cu activitatea inflamației alergice și cu răspunsul la corticoterapie [3].

Lavajul bronhoalveolar poate evidenția infiltrarea eozinofilică pulmonară, este util în diagnosticul pneumoniilor eozinofilice și al altor afecțiuni pulmonare infiltrative [6].

Biopsiile tisulare sunt esențiale pentru diagnosticul unor boli eozinofilice de organ, precum esofagita eozinofilică și gastroenteritele eozinofilice, prin demonstrarea infiltratului eozinofilic la examenul histopatologic și imunohistochimic [3].

Examinarea măduvei osoase este rezervată cazurilor de hipereozinofilie persistentă, severă sau neexplicată, când trebuie excluse neoplaziile mieloproliferative, sindroamele hipereozinofilice clonale sau alte hemopatii [4,5].

În ultimii ani au fost introduși biomarkeri de activare eozinofilică, precum proteina cationică eozinofilică (ECP), neurotoxina derivată din eozinofile (EDN) și eozinofil-peroxidaza (EPO), determinați în sânge, secreții respiratorii sau alte fluide biologice. Cu toate acestea, utilizarea lor rămâne limitată în practica pediatrică curentă [6].

Rolul eozinofilelor în reacțiile alergice de tip imediat.

Reacția alergică imediată (hipersensibilitatea de tip I) este inițiată prin producerea de imunoglobuline E (IgE) specifice față de un alergen. După sensibilizare, IgE se fixează pe receptorii Fc ϵ RI ai mastocitelor și bazofilelor. Reexpunerea la alergen determină agregarea moleculelor de IgE și degranularea rapidă a mastocitelor, cu eliberarea histaminei, triptazei, prostaglandinelor și leucotrienelor, responsabile de faza imediată a reacției alergice [3]. Eozinofilele sunt recrutate predominant în faza tardivă a răspunsului alergic. Activarea limfocitelor Th2 conduce la secreția IL-4, IL-5 și IL-13. Dintre acestea, IL-5 reprezintă principalul factor de diferențiere, activare și supraviețuire a eozinofilelor [3,6]. Sub acțiunea IL-5 și a chemokinelor eotaxinice (CCL11, CCL24 și CCL26), eozinofilele sunt mobilizate din măduva osoasă, migrează în circulație și

ulterior în țesuturile afectate [1,3]. Odată activate, eozinofilele eliberează proteine granulate citotoxice (MBP, ECP, EDN și EPO), leucotriene, citokine și factori de creștere. Aceste substanțe induc lezarea epiteliului, amplifică inflamația locală, cresc hiperreactivitatea bronșică și favorizează remodelarea tisulară [3,6]. Astfel, eozinofilele nu reprezintă doar markeri ai inflamației alergice, ci veritabile celule efectoare care contribuie direct la patogenia bolilor atopice.

În astmul bronșic, dermatita atopică și esofagita eozinofilică, infiltrarea tisulară eozinofilică se corelează cu severitatea bolii și cu gradul de afectare tisulară [6]. Această observație a stat la baza dezvoltării terapiilor biologice anti-IL-5 și anti-receptor IL-5, care reduc semnificativ numărul eozinofilelor și activitatea bolii [3].

Hipereozinofilia este definită ca o creștere persistentă a numărului absolut de eozinofile în sângele periferic. În practica pediatrică, limitele numerice sunt diferite față de adulți, datorită variațiilor fiziologice legate de vârstă. La sugar, valori normale ale eozinofilelor în sângele periferic variază aproximativ între 200 și 800 celule/ μ L, în timp ce hipereozinofilia este considerată când AEC depășește 1000–1500 celule/ μ L. Valorile >5000 celule/ μ L sunt considerate severe și impun evaluare promptă pentru etiologii secundare sau sindroame hipereozinofilice [4].

Hipereozinofilia poate fi clasificată după **durată** și **etiologie**.

1. Clasificarea după durată

- **Hipereozinofilie tranzitorie:** episodică, asociată cu infecții virale sau reacții alergice ușoare; se normalizează spontan în câteva săptămâni [4,5].

- **Hipereozinofilie persistentă:** AEC >1500 celule/ μ L, documentată în două sau mai multe determinări la interval de 1–4 săptămâni. Aceasta necesită investigații suplimentare pentru identificarea etiologiei secundare sau primare [4,5].

2. Clasificarea după etiologie

- **Hipereozinofilie secundară (reactivă):** cea mai frecventă în practica pediatrică; cauzele includ:

- Infecții parazitare, în special helmintiaze gastrointestinale [5,6]
- Afecțiuni alergice, precum dermatita atopică, rinita alergică și astmul [5,6]
- Bolile inflamatorii cronice sau autoimune [6]
- Reacții medicamentoase [6]
- Tulburări hematologice reactive în contextul unor boli neoplazice [6]

- **Hipereozinofilie primară (clonală sau idiopatică):** [3,6]

- Sindroame hipereozinofilice clonale (mieloproliferative, leucemii eosinofilice)
- Forme genetice rare de hipereozinofilie familială [6]
- Hipereozinofilie idiopatică, atunci când nu se identifică cauză secundară după evaluări exhaustive [3,6]

- **Hipereozinofilie mixtă:** asocierea între factori reacționali și predispoziție genetică sau hematologică [6].

3. Particularități la sugar. Sugarii prezintă o variabilitate fiziologică mai mare a eozinofilelor, cu valori normale ușor crescute comparativ cu copiii mai mari, datorită imaturității sistemului imun și expunerii la antagoniști antigenici materni (transplacentar sau lactație) [5].

Hipereozinofilia la sugar ridică suspiciunea:

- **Parazitară:** infestări gastrointestinale cu *Enterobius*, *Ascaris* sau *Giardia*, mai rar în primul an, dar posibilă [5]
- **Alergică:** dermatita atopică apare adesea în primele luni [5]
- **Sindroame hematologice:** rare, dar trebuie suspectate la valori persistente $>5000-6000$ celule/ μL sau asociate cu anomalii hematologice [4,5]

4. Algoritmul de evaluare pediatrică

1. **Confirmarea hipereozinofiliei:** AEC determinat în două probe separate, la 1–4 săptămâni distanță [4].
2. **Anamneză detaliată:** expunere la paraziți, istoricul familial de boli alergice sau hematologice, medicamente administrate [5].
3. **Examinări de laborator inițiale:** hemoleucogramă completă, teste de inflamație (CRP), IgE total și specific, teste de funcție hepatică și renală [5].

4. **Investigații suplimentare:** [3]

- ✓ Coprocultură și testare parazitologică (ouă și larve) [5]
- ✓ Citologie secreții nazale sau spute, dacă există simptomatologie

respiratorie

- ✓ Biopsii tisulare în cazuri selectate [6]
- ✓ Examen de măduvă osoasă dacă hipereozinofilia persistă, este

severă sau există suspiciune de neoplazie [4,6]

Monitorizare și reevaluare: AEC, starea clinică și simptome asociate [5,6].

Hipereozinofilia la sugar reprezintă o provocare diagnostică particulară, deoarece spectrul etiologic diferă semnificativ de cel întâlnit la copilul mare și adult. Deși majoritatea cazurilor sunt secundare unor procese reactive, clinicianul trebuie să identifice precoce situațiile asociate cu afectare de organ sau cu patologii hematologice severe. Conform recomandărilor [3,4], hipereozinofilia persistentă este definită printr-un număr absolut de eozinofile (AEC) ≥ 1500 celule/ μL documentat la minimum două determinări separate în timp. În practica pediatrică, evaluarea nu trebuie să se limiteze la cuantificarea eozinofilelor, ci trebuie să urmărească identificarea cauzei și excluderea afectării tisulare induse de infiltrarea eozinofilică. La sugar, cea mai frecventă cauză de hipereozinofilie este reprezentată de bolile alergice. Numeroase studii au demonstrat că dermatita atopică constituie una dintre principalele cauze ale eozinofiliei persistente în primul an de viață [5]. În aceste situații, activarea răspunsului imun de tip Th2 determină secreția crescută de IL-4, IL-5 și IL-13, citokine care stimulează proliferarea și supraviețuirea eozinofilelor [3,7]. Valorile eozinofilelor se corelează frecvent cu severitatea manifestărilor cutanate și cu nivelul IgE serice.

Alergia alimentară reprezintă o altă cauză importantă de hipereozinofilie la sugar. Proteinele din laptele de vacă constituie principalul alergen implicat în primele luni de viață. În formele non-IgE mediate, precum proctocolita alergică indusă de proteine alimentare sau enteropatia indusă de proteine alimentare, eozinofilia periferică poate fi discretă sau moderată, însă infiltratul eozinofilic tisular este adesea semnificativ. În formele IgE-mediate, mecanismele imunologice implică activarea mastocitelor și recrutarea ulterioară a eozinofilelor prin intermediul IL-5 și eotaxinelor, contribuind la inflamația mucoasei intestinale [7].

Bolile eozinofilice gastrointestinale trebuie luate în considerare la sugarii care prezintă vărsături persistente, refuz alimentar, stagnare ponderală sau diaree cronică. Dintre acestea, esofagita eozinofilică a devenit în ultimele două decenii una dintre cele mai intens studiate afecțiuni inflamatorii mediate imunologic. Diagnosticul necesită demonstrarea histologică a infiltrării eozinofilice a mucoasei digestive, deoarece numărul eozinofilelor din sângele periferic nu reflectă întotdeauna severitatea afectării locale [8]. Infecțiile parazitare constituie cauza clasică de eozinofilie în pediatrie. Totuși, la sugarul din primul an de viață acestea sunt mai puțin frecvente comparativ cu copilul preșcolar. Atunci când sunt prezente, helmintiazele tisulare, precum toxocaroză, ascariroză în faza de migrare larvară sau strongiloidoză, induc o activare importantă a eozinofilelor prin răspuns imun de tip Th2 și producerea crescută de IL-5 [9]. În schimb, majoritatea infecțiilor bacteriene și virale nu determină eozinofilie și chiar pot fi asociate cu eozinopenie tranzitorie.

Reacțiile medicamentoase reprezintă o cauză importantă, deși relativ rară la sugar. Antibioticele beta-lactamice, sulfonamidele, anticonvulsivantele și unele antiinflamatoare au fost asociate cu eozinofilie periferică și, în forme severe, cu sindromul DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). În aceste situații, eozinofilia poate fi însoțită de febră, adenopatii, afectare hepatică și manifestări cutanate extensive [11].

Deficitele imune primare reprezintă o categorie etiologică importantă, frecvent subdiagnosticată. Sindromul hiper-IgE, sindromul Omenn, deficiența DOCK8 și sindromul Wiskott–Aldrich pot asocia valori marcate ale eozinofilelor încă din primele luni de viață. În aceste cazuri, hipereozinofilia este rezultatul dereglării răspunsului imun și al polarizării excesive către profilul Th2 [12].

Bolile autoimune și autoinflamatorii sunt rare la sugar, însă trebuie avute în vedere în contextul manifestărilor sistemice persistente. Vasculitele eozinofilice și unele boli inflamatorii intestinale cu debut precoce pot fi însoțite de eozinofilie periferică semnificativă, deși aceste situații sunt excepționale în primul an de viață.

În evaluarea unui sugar cu hipereozinofilie severă trebuie excluse întotdeauna afecțiunile hematologice și neoplazice. Leucemia eozinofilică cronică, sindroamele mieloproliferative asociate rearanjamentelor PDGFRA, PDGFRB sau FGFR1 și unele forme de leucemie limfoblastică acută pot debuta prin hipereozinofilie marcată. Deși extrem de rare în pediatrie, aceste patologii trebuie suspectate atunci când AEC

depășește 5000 celule/ μ L, există hepatosplenomegalie, adenopatii, anemie, trombocitopenie sau modificări ale frotiului sanguin [6]. O categorie aparte este reprezentată de sindroamele hipereozinofilice (HES). Conform consensului internațional actual, diagnosticul de HES necesită prezența hipereozinofiliei persistente asociate cu afectare de organ atribuită infiltrării și activării eozinofilelor, după excluderea cauzelor secundare. Organele cel mai frecvent afectate sunt pielea, tractul gastrointestinal, plămânul și cordul. Deși rare la sugar, aceste sindroame trebuie avute în vedere în cazurile de hipereozinofilie persistentă fără etiologie evidentă [10]. Din punct de vedere practic, un studiul multicentric [5] a arătat că majoritatea copiilor cu hipereozinofilie prezintă cauze secundare, cele mai frecvente fiind bolile atopice, afecțiunile gastrointestinale și infecțiile. Formele primare și sindroamele hipereozinofilice au reprezentat doar o mică proporție dintre cazuri, însă au fost asociate cu cea mai mare morbiditate și au necesitat investigații hematologice complexe.

Concluzie. Eozinofilele reprezintă o populație leucocitară cu rol complex, implicată nu doar în apărarea antiparazitară și în reacțiile alergice, ci și în menținerea homeostaziei tisulare și în reglarea răspunsului imun. Înțelegerea modernă a biologiei eozinofilelor evidențiază implicarea acestora în procese fiziologice și patologice diverse, depășind conceptualizarea lor tradițională de simple celule efectoare inflamatorii.

În practica pediatrică, evaluarea eozinofilelor, în special prin determinarea numărului absolut de eozinofile (*AEC*), reprezintă un instrument esențial pentru identificarea și monitorizarea hipereozinofiliei. Totuși, interpretarea valorilor trebuie realizată întotdeauna în context clinic, având în vedere multitudinea de cauze secundare, predominant alergice și infecțioase, dar și posibilitatea unor forme primare sau clonale.

Bibliografie

1. Arnold IC, Munitz A. *Spatial adaptation of eosinophils and their emerging roles in homeostasis, infection and disease*. Nat Rev Immunol. 2024;24:858–877.
2. Day KS, Rempel L, Rossi FMV, Theret M. *Origins and functions of eosinophils in two non-mucosal tissues*. Front Immunol. 2024;15:1368142.
3. Fulkerson PC, Rothenberg ME. *Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond*. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:117–129.
4. Schwartz JT, Fulkerson PC. *An Approach to the Evaluation of Persistent Hypereosinophilia in Pediatric Patients*. Front Immunol. 2018;9:1944.
5. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT et al. *Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2750–2758.
6. Valent P et al. *Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity*. Semin Immunopathol. 2021;43:423–438.
7. Rothenberg ME, Hogan SP. *The eosinophil*. Annu Rev Immunol. 2006;24:147–174.
8. Dellon ES, Hirano I. *Eosinophilic esophagitis*. N Engl J Med. 2018;379:1488–1498.
9. Klion AD. *How I treat hypereosinophilic syndromes*. Blood. 2015;126(9):1069–1077.
10. Klion AD, Bochner BS. *Approach to the patient with eosinophilia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):174–182.
11. Shiohara T, Kano Y. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*. J Dermatol. 2017;44(3):301–308.
12. Rosenberg CE, Khoury P, Klion AD. *Eosinophilia and eosinophil-related disorders*. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(3):387–402.

IMPACTUL POLIMORFISMELOR GENETICE ÎN TROMBOCITOPENIA IMUNĂ

*Vasile Eduard Roșu^{1,2}, Ingrith Miron^{1,2}, Cristina Gavrilovici^{1,2},
Solange Tamara Roșu^{1,2}*

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa, Iași, România

² Spitalul Clinic De Urgențe Pentru Copii "Sfânta Maria" Iași, România

Introducere: În fiziopatologia trombocitopeniei imune la copil pot fi implicați receptorii FC gamma (FCGR) care influențează procese precum: prezentarea antigenului, activarea limfocitelor B, clearance-ul trombocitelor mediat de celulele mioeloidale și/sau natural killer. Prezența anumitor polimorfisme ar putea influența răspunsul la tratament. Familia FCGR umană este reprezentată de 3 clase majore de receptori derivate din 8 gene: FCGR (1A, 1B și 1C), FCGR (2A, 2B, 2C), FCGR (3A și 3B). Studiul receptorilor FCGR este posibil datorită utilizării tehnicii MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification). Prezența polimorfismelor FCGR2A H131R și FCGR3A V158 a fost asociată în mod semnificativ cu debutul trombocitopeniei imune la copil. A fost identificată o asocieră semnificativă între polimorfismul FCGR2 ORF și susceptibilitatea de a dezvolta trombocitopenie imună la copil. Mutația heterozigotă FCGR 2B-p.Ile232Tre (Ile232/Tre232)-FCGR 2B I/T se asociază cu un risc de 6 ori mai mare de cronicizare a trombocitopeniei imune la copil.

Materiale și metode: Am desfășurat un studiu prospectiv în care am inclus pacienții cu vârsta între 1 și 18 ani diagnosticați cu trombocitopenie imună (o valoare a trombocitelor $< 150 \times 10^9/L$), în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria” din Iași, pe o perioadă de doi ani (2020-2022). Au fost excluse cazurile de trombocitopenie secundară. Participarea la studiu a fost voluntară, după obținerea consimțământului informat. Pacienții s-au putut retrage oricând. Pentru fiecare pacient au fost monitorizați următorii parametri: gen, vârstă și număr de trombocite la debutul bolii, manifestările clinice la debut, tipul de tratament urmat. Am utilizat clasificarea de specialitate pentru trombocitopenia imună acută (remisiune în primele 3 luni de la diagnostic), trombocitopenie persistentă (remisiune între 3-12 luni de la diagnostic) și trombocitopenie cronică (evoluția a bolii ≥ 12 luni). S-au recoltat în plus 5 ml sânge/pacient într-un tub P100 pentru analiza genetică. Am căutat polimorfismele (FCGR 2A, FCGR 2B, FCGR 3B FCGR 2C/ORF) la toate cazurile incluse în studiu, eligibile și apoi am corelat existența polimorfismelor cu evoluția bolii (acută, persistentă, cronică) pe o perioadă de 1 an. Pentru extragerea ADN-ului genomic am utilizat Kit-ul PureLink™ Genomic DNA (Thermo Fisher Scientific) urmând protocolul recomandat. Pentru a evalua atât variațiile numărului de copii (CNV), cât și SNP-urile în locusul FCGR 2/3, am efectuat MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) cu două probemixuri complementare P110 / P111. Sondele MLPA au fost proiectate special pentru a acoperi o distanță de 180 kb în locusul FCGR 2/3, situat pe brațul lung al cromozomului 1 (1q23.3). Pentru evaluarea corectă a CNV-urilor

sau rearanjamentelor, ambele probemix-uri conțin 14 sonde, inclusiv FCGR2/3 și proteinele de șoc termic HSPA6 și HSPA7.

Rezultate: Un număr de 16 pacienți (10 de gen masculin și 6 de gen feminin) cu vârsta între 1 și 16 ani au fost incluși în studiu. Toate cazurile au prezentat un număr de trombocite $< 20 \times 10^9/L$ în momentul diagnosticului. Din punct de vedere al evoluției boli, dintre cei 16 pacienți, 10 au prezent trombocitopenia imună acută, iar 6 pacienți au prezentat trombocitopenie imună persistentă și nici un pacient nu a cronicizat. Am identificat 9 pacienți cu haplotipuri FCGR2C ORF, 8 în stare heterozigotă și unul în stare homozigotă (pacient Pti12 cu duplicare CNR4). Prezența valinei la poziția 158 în proteina FCGR3A (p.Val158Phe) a fost observată la 10 pacienți, doi pacienți fiind în stare homozigotă (P7 și P12), ambele cu duplicație CNR4. Legat de mutația p.Ile232Tre în gena FCGR2B, am identificat doar 4 pacienți heterozigoți.

Concluzii: În studiul de față nu s-a identificat o asociere semnificativă între particularitățile genetice analizate și evoluția bolii.

Cuvinte cheie: trombocitopenie imună, polimorfisme genetice, copil, MLPA.

MAI MULT DECÂT O «PNEUMONIE ATIPICĂ»: PROVOCĂRILE CLINICE ȘI CONTROLUL RĂSPUNSULUI INFLAMATOR ÎN INFECȚIA CU *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* LA COPIL.

Neamțu Liuba, dr.șt.med., IMSP SCMC nr.1,

Șciuca Svetlana, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., USMF „Nicolae Testemițanu”,

Adam Ianoș, conf.univ., dr.șt.med., USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezumat

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* la copil reprezintă o entitate clinică cu spectru larg de severitate, de la forme ușoare, autolimitate, până la pneumonie severă și refractară, asociată cu complicații pulmonare și extrapulmonare. Lucrarea își propune o sinteză integrativă a datelor actuale privind mecanismele imunopatologice, criteriile de severitate, particularitățile diagnostice, biomarkerii inflamatori, imagistica pulmonară și opțiunile terapeutice în infecția pediatrică cu *M. pneumoniae*. Patogeneza este determinată nu doar de efectul direct al agentului patogen, ci mai ales de răspunsul imun al gazdei, mediat prin citokine proinflamatorii, cu rol în amplificarea leziunii epiteliale, disfuncției ciliare și inflamației bronho-alveolare. În formele severe, se conturează un cerc vicios inflamator cu hipersecreție de mucus, obstrucție bronșică, hipoxie și activare endotelială, reflectată biologic prin creșterea LDH, feritinei și D-dimerilor. Diagnosticul rămâne complex și trebuie formulat integrativ, pe baza corelării datelor clinice, epidemiologice, microbiologice, imagistice și biologice, având în vedere limitările testelor individuale. Radiografia toracică reprezintă investigația inițială, ecografia pulmonară contribuie la monitorizare, iar tomografia computerizată este rezervată formelor complicate. Din punct de vedere terapeutic, macrolidele rămân tratamentul de primă linie, însă severitatea bolii nu se corelează direct cu rezistența la macrolide. Corticosteroizii sistemici, imunoglobulinele intravenoase și bronhoscopia au roluri selectate în formele severe sau refractare, în contextul unei evaluări individualizate. În concluzie, infecția cu *M. pneumoniae* trebuie înțeleasă ca o boală inflamatorie complexă, în care decizia clinică depinde de evaluarea dinamică a pacientului și de integrarea multidimensională a datelor clinice, biologice și imagistice, cu scopul prevenirii complicațiilor acute și a sechelelor respiratorii.

Cuvinte cheie: *Mycoplasma pneumoniae, copil, pneumonie refractară, pneumonie severă, citokine, macrolide.*

Introducere

Eticheta de „pneumonie atipică”, provenită dintr-o perioadă în care infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* era considerată o entitate clinică distinctă, cu evoluție predominant benignă, nu mai reflectă pe deplin realitățile practicii pediatrice contemporane. În prezent, *M. pneumoniae* reprezintă unul dintre principalii agenți etiologici ai pneumoniei dobândite în comunitate la copil, fiind implicat în aproximativ

10–40% dintre infecțiile respiratorii inferioare comunitare, cu variații dependente de vârstă, sezonabilitate, metodele de diagnostic utilizate și contextul epidemiologic [1,24,26]. Ghidurile pediatrice recente din China evidențiază faptul că pneumonia asociată cu *M. pneumoniae* constituie o cauză majoră de pneumonie la copiii cu vârsta peste 6 ani, iar studii efectuate în Beijing și Shanghai au raportat o pondere de 37,5–48,4% dintre cazurile de pneumonie pediatrică care au necesitat spitalizare [2]. Aceste date subliniază importanța *M. pneumoniae* ca determinant major al morbidității respiratorii la copil și justifică reconsiderarea rolului său în diagnosticul și managementul pneumoniei comunitare pediatrice.

Caracterul sezonier și ciclic al infecției rămâne un aspect important din punct de vedere clinic și epidemiologic. În regiunile temperate au fost descrise cazuri pe tot parcursul anului, cu variații sezoniere, unele studii raportând o incidență crescută în sezonul rece, iar altele o predominanță în timpul verii sau la începutul toamnei [1,3]. Literatura pediatrică semnalează, de asemenea, recrudescențe epidemice la intervale de 3–5 ani, iar după perioada pandemiei COVID-19 a fost observată reluarea circulației *M. pneumoniae* în numeroase regiuni [1,4]. Aceste particularități epidemiologice au implicații directe asupra procesului diagnostic, influențând probabilitatea pretest și gradul de suspiciune clinică la copilul cu tuse persistentă, febră, antecedente de contact în familie sau colectivitate și modificări imagistice sugestive pentru pneumonie.

Interesul actual pentru infecția cu *M.pneumoniae* nu este determinat exclusiv de frecvența acesteia, ci și de extinderea spectrului de severitate observată în ultimii ani. Deși majoritatea copiilor prezintă forme autolimitate sau răspund favorabil la tratament, o proporție semnificativă dezvoltă forme severe de pneumonie, asociate cu hipoxemie, afectare multilobară, revărsat pleural, necroză pulmonară, atelectazii, obstrucție bronșică prin dopuri mucoase, *bronșita plastică*, complicații extrapulmonare și sechele de tip bronșiolită obliterantă postinfecțioasă (PIBO) [2,5–7]. De asemenea, pneumonia refractară asociată cu *M. pneumoniae* (RMPP) este definită, în majoritatea studiilor, prin persistența febrei, agravarea manifestărilor clinice și progresia modificărilor imagistice după aproximativ șapte zile de tratament cu macrolide, deși criteriile de diagnostic și pragurile temporale utilizate diferă între studii [8]. Lipsa unei standardizări complete a definițiilor utilizate reprezintă o limitare importantă în interpretarea și compararea datelor disponibile.

În acest context, identificarea factorilor predictivi ai evoluției severe reprezintă o prioritate clinică. La copil, febra și tusea constituie manifestări frecvente, dar nespecifice. Prezența durerii toracice, a hipoxemiei, dispneei, tahipneei, tirajului toracic, a consolidării lobare, a revărsatului pleural și persistența febrei după inițierea tratamentului pot sugera o evoluție severă, însă niciunul dintre acești parametri nu are, izolat, o valoare predictivă suficientă. Manifestările clinice prezintă particularități dependente de vârstă. La copilul mic, infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* poate mima o infecție virală a tractului respirator inferior, în timp ce la copilul de vârstă școlară și la adolescent tabloul clinic este mai apropiat de descrierea clasică a pneumoniei asociate

cu *M. pneumoniae*, caracterizată prin semne auscultatorii relativ sărace în raport cu amploarea modificărilor radiologice.

Într-o afecțiune în care afectarea pulmonară rezultă atât din efectul patogen direct al microorganismului, cât și din răspunsul imun al gazdei, biomarkerii inflamatori au dobândit o importanță tot mai mare în evaluarea prognostică și monitorizarea evoluției bolii. Proteina C reactivă (CRP), lactat-dehidrogenaza (LDH), feritina, D-dimerii, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), procalcitonina și profilurile citokinice reflectă intensitatea răspunsului inflamator și pot contribui la identificarea precoce a pacienților cu risc de pneumonie refractară asociată cu *Mycoplasma pneumoniae* (RMPP), obstrucție bronșică sau complicații pulmonare pe termen lung [8–11]. Importanța biomarkerilor emergenți este amplificată de necesitatea luării unor decizii terapeutice într-un interval relativ precoce al bolii, de regulă în primele 5–7 zile de evoluție. În această perioadă, clinicianul trebuie să stabilească oportunitatea continuării antibioterapiei, excluderea coinfecțiilor, necesitatea efectuării unor investigații imagistice suplimentare, inițierea corticoterapiei sistemice, la necesitate, sau indicația de bronhoscopie. Din perspectivă patogenetică, infecția cu *M. pneumoniae* la copil poate fi privită ca rezultatul interacțiunii dintre componenta infecțioasă și componenta inflamatorie a bolii. În timp ce macrolidele rămân tratamentul antimicrobian de primă linie, severitatea manifestărilor clinice și riscul de complicații sunt influențate în mare măsură de intensitatea răspunsului inflamator al gazdei, aspect care justifică interesul crescut pentru strategiile terapeutice imunomodulatoare în cazurile selectate [2,5,12].

Materiale și metode. Lucrarea reprezintă o sinteză narativă și integrativă a literaturii privind infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* la copil și include ghiduri clinice, consensuri de experți, revizuirii, meta-analize, studii observaționale.

Rezultate.

Manifestările clinice la copil.

La copil, infecția cu *M.pneumoniae* prezintă frecvent un tablou clinic nespecific. Debutul este, de regulă, insidios, cu alterarea moderată a stării generale, febră, cefalee, odinofagie, rinoree și tuse seacă persistentă [1,9,24,25]. Într-un studiu retrospectiv care a inclus 244 de copii, cele mai frecvente manifestări la prezentare au fost tusea (84,8%), febra (57,4%) și astenia (18,9%) [3]. Această combinație simptomatică este suficient de frecventă pentru a ridica suspiciunea clinică în context epidemiologic adecvat, însă nu permite stabilirea diagnosticului etiologic.

Vârsta influențează semnificativ expresia clinică a infecției cu *M.pneumoniae*[3,22,25,26]. Copiii sub 5 ani prezintă frecvent un tablou clinic care poate mima o infecție virală a căilor respiratorii inferioare, caracterizat prin tahipnee, tiraj intercostal, wheezing, expir prelungit, raluri ronflante și desaturare mai frecventă comparativ cu copiii de vârstă mai mare [3]. În același studiu, hipoxemia a fost definită ca saturație a oxigenului $\leq 92\%$, iar copiii de vârstă mică au prezentat mai frecvent desaturare, tahipnee și semne obstructive la auscultație. La copilul de vârstă școlară și la adolescent, tabloul clinic este mai apropiat de descrierea clasică a pneumoniei asociate

cu *M. pneumoniae*, fiind caracterizat prin tuse persistentă, febră, durere toracică, fatigabilitate și, uneori, semne auscultative relativ discrete în raport cu modificările radiologice [3].

Manifestările extrapulmonare ale infecției cu *M.pneumoniae* necesită evaluare activă. Într-o serie de 244 de copii, acestea au fost raportate la 18,4% dintre pacienți, afectarea cutanată fiind cea mai frecventă (7,7%) [3]. În literatura de specialitate se descrie, în funcție de contextul clinic, implicarea sistemului nervos central și periferic, a sistemului hematologic, a tegumentelor și mucoaselor, a articulațiilor, precum și afectare cardiacă [1,3]. Din perspectivă clinică, prezența manifestărilor extrapulmonare poate reflecta un răspuns imun sistemic și are implicații asupra extensiei evaluării paraclinice, a necesarului de monitorizare și a indicației de consult interdisciplinar.

Tabloul paraclinic și markerii inflamatori

În pneumonia pediatrică determinată de *M.pneumoniae*, investigațiile paraclinice îndeplinesc două funcții distincte: susținerea diagnosticului etiologic și evaluarea intensității răspunsului inflamator. Diagnosticul microbiologic se bazează în prezent pe detecția prin PCR din probe respiratorii, serologie sau evaluarea dinamicii titrului de anticorpi; cultura are o valoare limitată în practica clinică acută, fiind lentă și dificil de utilizat. Confirmarea etiologică nu este însă echivalentă cu aprecierea severității bolii, aceasta din urmă necesitând monitorizarea dinamică a markerilor de inflamație și de lezare tisulară, în corelație cu evoluția febrei, statusul de oxigenare și modificările imagistice [1,2].

Evaluarea paraclinică a infecției cu *M.pneumoniae*. *Hemoleucograma și trombocitele*. Hemoleucograma are valoare orientativă. La copiii mici au fost raportate mai frecvent leucocitoză și limfocitoză, aspecte care pot mima infecțiile virale respiratorii [3]. Într-o meta-analiză, procentul neutrofilelor a fost semnificativ mai mare în pneumonia refractară asociată cu *M.pneumoniae* (RMPP), cu o diferență medie de 7,27% (IC 95%: 0,31–14,23; $p=0,04$), în timp ce diferența privind procentul limfocitelor nu a atins semnificație statistică (diferență medie –6,27; IC 95%: –12,81–0,27; $p=0,06$) [8]. Trombocitele capătă relevanță mai ales în contextul evaluării coinfecțiilor. Într-un studiu, pacienții cu coinfecție bacteriană au prezentat valori mai mari ale leucocitelor și trombocitelor, corelate cu niveluri crescute de IFN- α , IL-1 β , IL-6 și TNF- α [9]. Aceste date sugerează că trombocitoza poate reflecta, în anumite contexte clinice, intensificarea răspunsului inflamator sistemic, mai degrabă decât o modificare hematologică izolată.

În rândul biomarkerilor inflamatori studiați în infecția cu *M. pneumoniae*, proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt printre cei mai frecvent evaluați parametri în contextul aprecierii severității. CRP crește în formele severe și refractare ale infecției, reflectând activarea răspunsului de fază acută. Într-o meta-analiză care a inclus 20 de studii și 5.289 de copii, valorile CRP au fost semnificativ mai mari în pneumonia refractară asociată cu *Mycoplasma pneumoniae* (RMPP) comparativ cu formele non-refractare, cu o diferență medie de 22,29 mg/L (IC 95%: 12,20–32,38;

$p < 0,001$) [8]. Deși utilă ca indicator de severitate, CRP nu trebuie utilizată ca prag decizional izolat; valori crescute sau în dinamică ascendentă la un copil cu febră persistentă impun reevaluarea severității bolii, a posibilei coinfecții și a complicațiilor pulmonare. În schimb, VSH prezintă o valoare discriminativă mai limitată: în aceeași meta-analiză, diferența dintre RMPP și formele non-refractare nu a atins semnificație statistică (diferență medie 8,11; IC 95%: -1,34–17,56; $p = 0,09$) [8].

Lactat-dehidrogenaza (LDH) și feritina reflectă intensitatea lezării tisulare și magnitudinea răspunsului inflamator. LDH reprezintă unul dintre biomarkerii frecvent asociați cu severitatea infecției cu *M.pneumoniae*, nivelurile crescute reflectând lezare tisulară, inflamație pulmonară extinsă și afectare metabolică celulară. Într-o meta-analiză, valorile LDH au fost semnificativ mai mari în grupul cu pneumonie refractară, cu o diferență medie de 145,13 U/L (IC 95%: 78,62–211,64; $p < 0,001$) [8]. Într-un studiu retrospectiv care a inclus 206 copii cu RMPP, valorile LDH au fost progresiv mai mari în grupurile care au necesitat doze crescute de metilprednisolon, sugerând o asociere între nivelul LDH și severitatea clinică a bolii: 316,5 U/L în grupul cu doză mică, 450 U/L în grupul cu doză medie și 660,5 U/L în grupul cu doză mare [10]. Un tipar similar a fost observat și pentru feritină, cu valori mediane de 120,5 ng/mL, 151,4 ng/mL și 475,05 ng/mL în aceleași subgrupuri [10]. Corelațiile pozitive dintre nivelurile LDH și feritină și intensitatea corticoterapiei (reflectată prin doza de metilprednisolon administrată) sugerează o posibilă asociere între acești biomarkeri și severitatea bolii, fără a permite utilizarea lor ca singuri determinanți ai deciziei de corticoterapie [10]. Consensurile privind pneumonia refractară la macrolide menționează, de asemenea, valori crescute ale CRP, LDH și feritinei, asociate cu forme mai severe de boală și cu extinderea modificărilor imagistice [5].

Procalcitonina (PCT) are un rol mai nuanțat în infecția cu *M.pneumoniae*. În formele necomplicate, valorile sale pot fi normale sau doar discret crescute, în concordanță cu particularitățile patogenetice ale infecției, care nu urmează tiparul clasic al pneumoniei bacteriene piogene. Creșterea PCT trebuie interpretată în contextul clinic poate fi asociată cu severitate crescută sau coinfecție, însă utilitatea sa este optimă doar în corelație cu alți parametri clinici și biologici. Performanța sa diagnostică izolată a fost inferioară combinațiilor de parametri clinico-biologici și profilurilor citokinice [9,11].

D-dimerii și activarea coagulării. Pneumonia severă în infecția cu *M.pneumoniae* nu reprezintă exclusiv un proces inflamator alveolo-interstițial, ci poate implica injurie endotelială, hipoxie tisulară locală și activarea cascadei coagulării. Într-o meta-analiză, valorile D-dimerilor au fost mai mari în grupul cu forme refractare, însă diferența nu a atins semnificație statistică (diferență medie 1,79; IC 95%: -1,17–4,74; $p = 0,24$), posibil în contextul heterogenității studiilor incluse [8]. În schimb, într-un studiu care a evaluat prezența dopurilor mucoase bronșice, D-dimerii au fost identificați ca factor asociat independent, cu o valoare AUC de 0,692, sensibilitate de 56,6%, specificitate de 81,7% și un prag optim de 0,88 mg/L [13]. Din perspectivă fiziopatologică, creșterea D-dimerilor poate reflecta un proces în care inflamația locală, lezarea epitelială și

disfuncția microvasculară sunt interconectate, contribuind la severitatea manifestărilor clinice.

Biomarkeri emergenți: citokine, chemokine și semnături multi-omice

Pentru o evaluare mai detaliată a răspunsului imun, înțelegerea răspunsului inflamator în infecția cu *M.pneumoniae* a fost extinsă prin explorarea biomarkerilor imunologici emergenți, incluzând citokinele, chemokinele și semnăturile multi-omice. Citokinele oferă un cadru biologic explicativ pentru severitatea variabilă a infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copil. Deși agentul patogen este o bacterie fără perete celular, cu evoluție adesea autolimitată, în anumite cazuri poate induce leziuni pulmonare semnificative printr-un răspuns imun disproporționat al gazdei. Într-un studiu pediatric care a evaluat coinfecțiile, nivelurile IL-6, IL-1 β , IFN- α și TNF- α au fost mai crescute în coinfecțiile bacteriene, în timp ce LDH a fost mai ridicat în coinfecțiile virale [9]. Markerul individual cu cea mai bună performanță pentru identificarea coinfecției bacteriene a fost IFN- α , cu AUC 0,774 (IC 95%: 0,649–0,899), iar pentru coinfecția virală LDH a prezentat o AUC de 0,684 (IC 95%: 0,563–0,806) [9]. Modelele de învățare automată care au integrat date clinice, biologice și citokinice au depășit performanța markerilor individuali, atingând o AUC de 0,868 pentru coinfecția bacteriană și 0,753 pentru cea virală [9].

Profilul citokinic oferă și o cheie de lectură a fenotipurilor pulmonare. Profilul citokinic oferă, de asemenea, o perspectivă asupra fenotipurilor pulmonare în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*. IL-17A a fost asociată cu bronșiolita difuză și leziunile lobare prin stimularea hipersecreției de mucus, în timp ce IL-6 s-a corelat cu formele de necroză lobară [9]. În formele refractare au fost descrise modificări ale profilului chemokinic, caracterizate prin creșterea CXCL10 și scăderea CCL3 și CCL11 comparativ cu cazurile non-refractare [9]. Aceste diferențe pot contribui la explicarea variabilității fenotipice, de la predominanța obstrucției bronșice cu dopuri mucoase și atelectazii, până la formele cu afectare interstițială sau consolidare lobară. Un studiu multi-omic prospectiv care a inclus 153 de copii, bazat pe analiza lavajului bronhoalveolar, a evidențiat diferențe microbiomice și metabolomice între formele ușoare și severe. Coinfecția cu virusul gripal a fost mai frecventă în formele severe, iar ratele de rezistență la macrolide au depășit 80% în acest grup. Modelele predictive integrate au demonstrat o performanță ridicată, cu valori AUC cuprinse între 0,909 și 0,991 [14].

Biomarkerii inflamatori și imunologici completează evaluarea clinică și permit o stratificare parțială a severității, însă definirea extinderii și a patternului de afectare pulmonară se realizează prin integrarea investigațiilor imagistice.

Imagistica pulmonară. Radiografia toracică reprezintă, în majoritatea cazurilor, investigația imagistică de primă intenție, utilă pentru confirmarea afectării pulmonare, aprecierea extinderii leziunilor și identificarea complicațiilor, însă aspectele radiologice nu sunt patognomonice pentru infecția cu *M. pneumoniae*. Modificările radiologice pot fi absente în fazele precoce sau pot include infiltrate peribronșice, opacități

reticulonodulare, consolidări segmentare sau lobare, atelectazii, adenopatii hilare și revărsat pleural [3,22,26]. Distribuția modificărilor imagistice este influențată de vârstă: la copiii sub 5 ani predomină infiltratele peribronșice și modificările interstițiale, în timp ce la copiii de vârstă ≥ 5 ani sunt mai frecvente consolidările segmentare sau lobare, cu localizare frecvent bazală [3].

Radiologic, pneumonia la copii de etiologie *M. pneumoniae* poate fi descrisă prin două fenotipuri principale. Fenotipul bronho-interstițial, este întâlnit mai frecvent la copilul mic și poate mima o infecție virală a căilor respiratorii inferioare. Fenotipul alveolo-lobar, definit prin consolidări dense, omogene, este frecvent asociat cu febră persistentă și valori crescute ale markerilor inflamatori (CRP, LDH), putând fi însoțit de revărsat pleural sau atelectazie. Acest tip de prezentare poate sugera o formă severă sau complicată, în special în cazul progresiei imagistice sub tratament. Atelectazia necesită o atenție particulară, întrucât poate indica obstrucție bronșică secundară dopurilor mucoase; persistența sau agravarea acesteia justifică evaluarea suplimentară prin tomografie computerizată și, în cazuri selectate, bronhoscopie[3].

Ecografia pulmonară este tot mai uzuală în pediatrie datorită absenței expunerii la radiații, posibilității de repetare și aplicabilității la patul pacientului. Cele mai frecvente modificări sunt consolidările pulmonare, liniile B non-perilezionale și revărsatul pleural [4]. Deși ecografia pulmonară nu permite diagnosticul etiologic, este utilă pentru cuantificarea afectării parenchimatose și a complicațiilor. Interpretarea rezultatelor trebuie realizată în corelație cu vârsta, contextul epidemiologic, datele de laborator și evoluția clinică.

Tomografia computerizată toracică nu este indicată de rutină în evaluarea infecției cu *M.pneumoniae* la copil, însă devine o investigație de elecție în formele severe, refractare sau complicate. În aceste situații, CT-ul poate evidenția consolidări extinse, bronșiolită, atelectazii, bronșiectazii, revărsat pleural și semne de obstrucție bronșică prin dopuri mucoase[13]. Astfel, CT-ul toracic are un rol important în stratificarea pacienților, contribuind la selecția pacienților care pot beneficia de bronhoscopie.

În ansamblu, radiografia toracică, ecografia pulmonară și tomografia computerizată au un rol complementar în evaluarea pneumoniei asociate cu *M.pneumoniae*. Niciuna dintre aceste metode nu are specificitate etiologică, însă corelarea lor cu datele clinice și biologice permite o stratificare mai precisă a severității și o optimizare a deciziilor terapeutice

Coinfecțiile respiratorii. Coinfecțiile respiratorii pot modifica evoluția infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* prin creșterea poverii inflamatorii, afectarea clearance-ului mucociliar și amplificarea leziunilor bronho-alveolare. Într-un studiu retrospectiv care a inclus 748 de copii spitalizați, rata coinfecției virale a fost de 38,75%, iar pacienții cu coinfecție au prezentat durată mai mare de spitalizare, febră post-internare prelungită, forme mai severe de boală și o frecvență mai mare a complicațiilor extrapulmonare [11]. Factorii asociați coinfecției virale au inclus prezența gastroenteritei ca manifestare extrapulmonară (OR 4,474; IC 95%: 1,733–11,554), durata spitalizării (OR 1,109),

durata febrei post-internare (OR 1,215), leucocitoza (OR 1,332), neutropenia (OR 0,768), fibrinogenul crescut (OR 1,652) și LDH crescut (OR 1,007) [11]. Din perspectivă clinică, o evoluție disproporționat de severă față de tabloul inițial ar trebui să ridice suspiciunea de coinfecție virală și, în funcție de context, bacteriană, fără ca agravarea clinică să fie atribuită automat rezistenței la macrolide.

Predictorii formelor severe, refractare și ai complicațiilor. Predictorii severității se grupează în patru categorii principale: clinici, biologici, imagistici și evolutivi. Din punct de vedere clinic, persistența febrei sub tratament, hipoxemia, necesarul de oxigen, durerea toracică, dispneea, semnele de efort respirator, manifestările extrapulmonare și durata crescută a spitalizării reprezintă indicatori de severitate. Din punct de vedere biologic, CRP, LDH, feritina, D-dimerii, neutrofilia, procalcitonina și citokinele reflectă intensitatea răspunsului inflamator sistemic. Imagistic, consolidările lobare, afectarea multilobară, revărsatul pleural, atelectazia, bronșiolita difuză și semnele de obstrucție bronșică sunt asociate cu un risc crescut de evoluție complicată [6,8,10,13]. O meta-analiză a identificat CRP, LDH, procentul neutrofilelor, D-dimerii și prezența consolidării pulmonare ca predictori ai pneumoniei refractare; dintre aceștia, consolidarea pulmonară a prezentat cea mai puternică asociere, cu OR 14,29 (IC 95%: 4,52–45,12; $p < 0,001$) [8]. Aceste date sugerează că prezența consolidării nu reprezintă doar o descriere radiologică, ci poate reflecta un grad crescut de inflamație parenchimatooasă, asociat cu risc de persistență febrilă și complicații obstructive. În ceea ce privește bronșiolita obliterantă postinfecțioasă (PIBO), un studiu retrospectiv care a inclus 981 de copii a identificat în 72 de cazuri, factorii asociați, incluzând consolidarea lobară extinsă (OR 4,06), bronșiolita difuză (OR 11,78), coinfecția (OR 3,65), terenul atopic (OR 12,32), dopurile mucoase bronșice (OR 2,48), valorile crescute ale CRP, necesarul de ventilație mecanică (OR 2,95) și durata febrei (OR 1,19) [7]. Un alt studiu efectuat la copii cu forme severe a evidențiat vârsta mică, coinfecția virală, semnul „three depressions”, atelectazia și bronșiectaziile ca factori independenți asociați cu PIBO, modelul predictiv atingând o AUC de 0,859 [6]. Din perspectivă clinică, supraviețuirea episodului acut sever nu exclude riscul de sechele respiratorii pe termen lung, ceea ce justifică necesitatea monitorizării post-infecțioase la pacienții cu forme severe sau complicate.

Provocări terapeutice. Macrolidele, în special azitromicina și claritromicina, rămân terapia de primă linie în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* la copil, atunci când este indicat tratamentul etiologic [1,2]. Eficiența lor clinică este uneori dificil de separat de evoluția naturală a bolii, având în vedere că o proporție semnificativă de pacienți prezintă ameliorare spontană. Rezistența este determinată în principal de mutații în domeniul V al genei 23S rRNA, în special A2063G și A2064G [5]. Într-un studiu chinez pe 217 copii, 188 (86,6%) au fost identificați ca având tulpini rezistente, toate cazurile fiind asociate cu mutația A2063G; rezistența moleculară s-a corelat cu încărcătura bacteriană mai mare și durată mai lungă a tratamentului, fără a exista însă o corespondență directă obligatorie cu severitatea clinică [15]. Această observație are

relevanță clinică majoră: severitatea bolii nu este echivalentă cu rezistența la macrolide, iar rezistența moleculară nu implică automat un fenotip clinic sever. Evoluția este determinată de interacțiunea complexă dintre agentul patogen, răspunsul imun al gazdei, coinfecții și particularitățile pacientului. Antibioticele de linia a doua (tetraciline, fluorochinolone) sunt rezervate formelor refractare sau eșecului terapeutic, dar utilizarea lor în pediatrie este limitată de vârstă și profilul de siguranță, necesitând decizie individualizată [1,5]. Corticosteroizii sistemici pot fi utili în formele severe sau refractare cu componentă inflamatorie importantă, în special în prezența persistenței febrei și progresiei imagistice [2,5]. Imunoglobulina intravenoasă nu este recomandată de rutină, dar poate fi considerată în complicații extrapulmonare selectate. Bronhoscopia are indicații limitate, fiind utilă în suspiciunea de dopuri mucoase, atelectazii sau obstrucție bronșică, permițând atât diagnostic, cât și intervenție terapeutică, dar rămâne rezervată cazurilor bine selecționate [2,13].

Discuții. Mecanismele imunologice ale răspunsului inflamator

Patogeneza infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* debutează prin aderența la epiteliul respirator, mediată de proteina P1, urmată de efecte citopatice directe, inclusiv prin toxina CARDS, cu disfuncție ciliară și lezare epitelială [1]. Lipsa peretelui celular explică ineficiența beta-lactaminelor și utilizarea macrolidelor ca terapie de primă linie în pediatrie [1,2]. Totuși, Severitatea bolii este determinată în principal de răspunsul imun al gazdei. Leziunea inițială este urmată de ciliostază, alterarea clearance-ului mucociliar, descumare epitelială și activare imună locală cu eliberare de citokine proinflamatorii. Din perspectivă imunologică, IL-6 este implicată în activarea răspunsului de fază acută și corelează severitatea afectării pulmonare, TNF- α și IL-1 β cresc permeabilitatea vasculară și amplifică inflamația locală, IFN- α / γ modulează răspunsul imun, inclusiv în coinfecție, iar IL-17A favorizează recrutarea neutrofililor și hipersecreția de mucus, asociată cu bronșiolită, consolidări și formarea dopurilor mucoase [9]. În formele severe, se dezvoltă un cerc vicios inflamator: hipersecreția de mucus și descumarea epitelială determină obstrucție bronșică și hipoxie, care amplifică lezarea tisulară. Hipoxia și injuria endotelială activează coagularea (D-dimeri), necroza crește LDH, iar activarea macrofagică determină hiperferitinemie. Astfel, biomarkerii reflectă niveluri distincte ale aceluiași proces: LDH – lezare tisulară, feritina – hiperactivare inflamatorie, D-dimerii – afectare microvasculară, iar IL-6 și TNF- α – intensitatea răspunsului citokinic. În formele severe și extrapulmonare, mimetismul molecular și formarea de complexe imune contribuie la afectarea sistemică, susținând ideea că managementul trebuie să vizeze atât agentul patogen, cât și răspunsul inflamator disproporționat [1,3]. Acest model explică de ce, în anumite cazuri, tratamentul trebuie să vizeze nu doar patogenul, ci și limitarea răspunsului inflamator disproporționat.

Implicații clinice și dificultăți de diagnostic. Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* necesită evaluare dinamică, întrucât evoluția inițial aparent stabilă se poate modifica în jurul zilelor 5–7 de boală, odată cu persistența febrei, apariția hipoxemiei,

creșterea markerilor inflamatori sau progresia radiologică. Aceste modificări semnalează tranziția către forme severe sau refractare și impun reevaluarea riscului și a conduitei terapeutice [7,8,10,13]. Diagnosticul este dificil din cauza nespecificității clinice, a limitărilor testelor microbiologice și a lipsei specificității imagistice. PCR-ul nu diferențiază întotdeauna infecția activă de detectarea reziduală a ADN-ului, serologia are o fereastră temporală de întârziere, iar modificările radiologice sunt variabile și nespecifice. [1,2,22,26]. Prin urmare, diagnosticul trebuie formulat integrativ și probabilistic, pe baza corelării datelor clinice, epidemiologice, imagistice, microbiologice și biologice, precum și a răspunsului la tratament. Lipsa ameliorării clinice așteptate trebuie să determine reevaluarea diagnosticului diferențial, nu doar escaladarea terapiei.

Concluzii. Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* la copil reprezintă o afecțiune cu spectru clinic larg, de la forme autolimitate până la pneumonie severă, refractară, cu afectare parenchimatoasă extinsă și risc de sechele respiratorii. Identificarea precoce a formelor cu risc este esențială și se bazează pe integrarea datelor clinice (febră persistentă, hipoxemie, semne de efort respirator), imagistice (consolidări, atelectazie, revărsat pleural) și biologice (CRP, LDH, feritină, D-dimeri, PCT, citokine). Niciun parametru izolat nu este suficient pentru stratificarea severității. Radiografia toracică rămâne investigația inițială, ecografia permite monitorizarea fără iradiere, iar CT-ul este rezervat formelor complicate, în special pentru evaluarea obstrucției bronșice și a dopurilor mucoase. Terapia este individualizată: macrolidele rămân prima linie, corticosteroizii sunt utilizați selectiv în forme inflamatorii severe, iar IVIG și bronhoscopia au indicații limitate, în cazuri bine selectate. Mesajul practic central este necesitatea evaluării dinamice a copilului, pentru identificarea tranziției către răspuns inflamator sever, înainte de instalarea complicațiilor obstructive sau sechelelor.

Bibliografie

1. Sharplin L, Goyal V. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections in children: when and how to diagnose and treat. *Breathe*. 2025;21:250046. doi:10.1183/20734735.0046-2025.
2. The Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; China National Clinical Research Center of Respiratory Diseases Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Evidence-based guideline for the diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children (2023). *Pediatr Investig*. 2025;9(1):1-11. doi:10.1002/ped4.12469.
3. Ocak M, Öz FN, Çınar HG, Tanır G. Clinical and radiologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Turk J Pediatr*. 2022;64:1031-1040. doi:10.24953/turkjped.2022.545.
4. Francavilla M, Orlandi A, Camporesi A, Scarlato L, Rossini C, Russo R, et al. Lung ultrasound findings in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a prospective multicenter pilot study. *Children (Basel)*. 2025;12:1669. doi:10.3390/children12121669.
5. Wang YS, Zhou YL, Bai GN, Li SX, Xu D, Chen LN, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *World J Pediatr*. 2024;20:901-914. doi:10.1007/s12519-024-00831-0.
6. Hou J, Sun R, Ding Z, Jia W, Li P, Fu S, Song C. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Front Med*. 2026;13:1815375. doi:10.3389/fmed.2026.1815375.

7. Xu W, Wang H, Wen X, Yang H, Zhao S, Liu J. Risk factors for bronchiolitis obliterans development in children after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a retrospective study of 981 patients. *Ital J Pediatr*. 2025;51:105. doi:10.1186/s13052-025-01932-w.
8. Huang W, Xu X, Zhao W, Cheng Q. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* in children: a systematic review and meta-analysis of laboratory features and predictors. *J Immunol Res*. 2022;2022:9227838.
9. Lin C, Zhu Z, Li Y, Wei J, Zhang Z, He Y, Tang Q, Lian D. Diagnostic value of cytokine detection in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia complicated by bacterial or viral co-infections. *BMC Pediatr*. 2026. doi:10.1186/s12887-026-06992-3.
10. Wei D, Zhao Y, Zhang T, Xu Y, Guo W. The role of LDH and ferritin levels as biomarkers for corticosteroid dosage in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Respir Res*. 2024;25:266.
11. Yu A, Ran L, Sun X, Feng T. Significance of respiratory virus coinfection in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2024;24:585. doi:10.1186/s12890-024-03380-4.
12. Kang D, Yun KW, Lee T, Cho EY, Eun BW, Lee JK, et al. Treatment modalities for fever duration in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Sci Rep*. 2025;15:14860.
13. Li L, Zhang Z, Yuan F, Song C, Chen H, Wang Y, Wang Y, Wang K. Clinical risk factors and predictive value of thin-section CT for bronchial mucus plugs in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2026. doi:10.1186/s12879-026-13513-1.
14. Yang Y, Lian S, Li X, Tang Y, Su Y, Zhang Z, et al. Unveiling metagenomic and metabolomic signatures in mild and severe pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Microb Genom*. 2026;12:001717. doi:10.1099/mgen.0.001717.
15. Qiu YQ, Chen XQ. Comparison of the therapeutic performance of macrolide antibiotics on macrolide-resistant or macrolide-susceptible *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia children. *Front Pediatr*. 2026;14:1744694. doi:10.3389/fped.2026.1744694.
16. Yang L, Liu H, Leng J, Tong J. Timing of corticosteroid initiation and severe in-hospital outcomes in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a propensity score-matched cohort study. *BMC Pulm Med*. 2026. doi:10.1186/s12890-026-04335-7.
17. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Nomenclatorul de stat al medicamentelor. Extras actualizat la data de 26.02.2026. Chișinău: AMDM; 2026.
18. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Modificări ale utilizării antibioticului azitromicină. Anexă: lista medicamentelor care conțin Azithromycinum autorizate în Republica Moldova. Chișinău: AMDM.
19. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Ordin privind autorizarea medicamentelor de uz uman; mențiune Clarithromycin Grindeks, comprimate filmate. Chișinău: AMDM; 2019.
20. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Comunicat privind medicamentele injectabile cu metilprednisolon; produse cu DCI Methylprednisolonum în Nomenclatorul de stat. Chișinău: AMDM.
21. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Lista Rx actualizată la 26.02.2026; mențiune Privigen, soluție perfuzabilă, DCI Immunoglobulinum. Chișinău: AMDM; 2026.
22. Neamtu L., Sciucă S., Selevestru R Clinical peculiarities of *Mycoplasma* infection in children with community pneumonia. In.: *European Respiratory Jurnal*, 2016, Vol.48, Issue Suppl.60, Annual Congress European Respiratory Society, London, ISSN 0903-1936 DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1273 IF 8,332
23. Neamtu L., Selevestru R., Sciucă S. Mycoplasma infection and wheezing in children. *Allergy*, Vol.73, Issue S105. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 2018, Munich, Germany PP 1118, p.582 ISSN:1398-9995 IF 6,028
24. Adam C., Selevestru R., Sciucă S., Neamtu L., Adam I. The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children respiratory diseases *Allergy*, Vol.79, Issue S109. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 2021, ISSN:1398-9995 IF 6,028
25. Adam C., Selevestru R., Adam I., Rotaru-Cojocari D., Neamtu L., Sciucă S. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection in children respiratory diseases. In.: *European Respiratory Jurnal*, 2021, Vol.58, Issue Suppl.65, Annual Congress European Respiratory Society, PP2154, p.259. ISSN 0903-1936 IF 8,332.
26. Adam C., Selevestru R., Adam I., Neamtu L., Sciucă S. Infecția cu *Mycoplasma* la copii cu pneumonie comunitară. *Buletin perinatalogie*, N 2(91), 2021, p.41-44. ISSN 1810-5289

COXSACKIE VIRUSES AND HAND, FOOT AND MOUTH DISEASE IN PRIMARY CARE IN ARID-CLIMATE COUNTRIES: A PEDIATRIC CASE REPORT

Galina Scerbacova, Pediatric Specialist,

MedCare Hospitals and Medical Centers, Dubai, UAE.

Angela Manic, General practitioner, Wellbeing Clinic, Dubai, UAE.

Abstract

Hand, foot and mouth disease is one of the common clinical forms of non-polio enterovirus infection in young and preschool-aged children. In most cases, the disease is benign and self-limiting. However, it remains highly relevant for primary care physicians due to its high contagiousness, rapid spread in childcare settings, the risk of dehydration caused by painful oral ulcers, and the rare but clinically important possibility of neurological and cardiorespiratory complications [1–7].

In arid-climate countries, including the Gulf states, the significance of this infection is amplified by hot weather, prolonged time spent by children in closed air-conditioned spaces, close contact in nurseries, seasonal family mobility, and reduced fluid intake during fever and painful swallowing. This article presents a clinical case of a 4-year-old child with a typical course of hand, foot and mouth disease (HFMD) following an outbreak in a nursery. It reviews clinical manifestations, differential diagnosis, treatment strategies, criteria for return to childcare, and red flags that require reassessment or treatment revisions.

Rezumat

Boala mână-picior-gură este una dintre cele mai frecvente forme clinice ale infecției enterovirale non-polio la copiii mici și la cei de vârstă preșcolară. În majoritatea cazurilor, boala are o evoluție benignă și autolimitată. Totuși, ea rămâne foarte relevantă pentru medicii din asistența medicală primară datorită contagiozității ridicate, răspândirii rapide în colectivitățile de copii, riscului de deshidratare cauzat de ulcerările orale dureroase, precum și posibilității rare, dar clinic importante, de apariție a complicațiilor neurologice și cardiorespiratorii [1–7].

În țările cu climat arid, inclusiv în statele din regiunea Golfului, importanța acestei infecții este amplificată de temperaturile ridicate, timpul îndelungat petrecut de copii în spații închise și climatizate, contactul apropiat în grădinițe, mobilitatea sezonieră a familiilor și reducerea aportului de lichide în contextul febrei și al durerii la înghițire. Articolul prezintă cazul clinic al unui copil de 4 ani cu o evoluție tipică a bolii mână-picior-gură, apărută în contextul unui focar într-o grădiniță. Sunt analizate manifestările clinice, diagnosticul diferențial, strategia terapeutică,

criteriile de revenire în colectivitate și semnele de alarmă care impun reevaluare medicală sau ajustarea conduitei terapeutice.

Materials and Methods

This study was a systematic review of the scientific literature devoted to the etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment, and prevention of Coxsackievirus infection in childhood in arid countries.

Relevance. Coxsackieviruses belong to the group of non-polio enteroviruses within the family *Picornaviridae*. They may cause a wide spectrum of clinical conditions, including short-term febrile illness, herpangina, hand, foot and mouth disease, aseptic meningitis, myocarditis, pericarditis, and rare severe multisystemic forms [1–7]. Hand, foot and mouth disease is most commonly associated with Coxsackievirus A16, Coxsackievirus A6, Coxsackievirus A10, and Enterovirus A71. The latter is of particular importance because several outbreaks have linked EV-A71 with a higher risk of neurological complications [3,5,6,27].

For primary health care, the disease is important for three main reasons: it is common in children, it may mimic other infections presenting with a rash and oral mucosal lesions, and it requires the physician to clearly distinguish an uncomplicated course from conditions that require more active medical management. The diagnosis is usually clinical, but the physician must assess not only the rash itself, but also the child's general condition, ability to drink, signs of dehydration, neurological status, and cardiorespiratory status.

Climate is a particularly relevant factor. In a systematic analysis, Mora et al. showed that 58% of known human infectious diseases described in the literature may be aggravated to some extent by climate-related hazards, including heat, droughts, floods, and ecosystem changes [10]. For hand, foot and mouth disease, associations have been described between incidence and temperature, humidity, seasonality, and other meteorological factors. However, the strength of this association depends on the region, climate, population density, and human behavior [14–18]. In arid-climate countries, the most clinically relevant issues are the risk of dehydration, close contact among children in enclosed spaces, and the need for clear health education for parents.

A separate modern challenge is the tendency of parents to seek medical advice independently through the internet and artificial intelligence systems. Studies show that parents may perceive AI-generated responses as more understandable and trustworthy, especially when the information source is not disclosed [38]. Therefore, the role of the primary care physician includes not only diagnosis, but also clear communication with parents about the nature of the disease, rehydration rules, red flags, criteria for return to childcare, and situations requiring urgent medical attention.

Etiology, Transmission, and Clinical Presentation. Hand, foot and mouth disease is not caused by one specific virus. It is a clinical syndrome that various enteroviruses can cause. After infection, mainly type-specific immunity develops

against the particular virus or serotype involved; therefore, recurrent episodes are possible if the child becomes infected with another enterovirus [3,5,16,26].

Transmission occurs through fecal-oral, contact, and respiratory routes via contaminated hands, surfaces, toys, saliva, respiratory secretions, and vesicle fluid. The child is usually most contagious during the first days of illness, especially during fever and active symptoms; however, viral shedding in stool may continue after clinical recovery [1–3]. This explains why nurseries, schools, play areas, swimming pools, and enclosed recreational spaces are typical settings for the spread of infection.

The incubation period is usually 3–6 days, although it may be up to 10 days [1,2,17]. The disease often begins acutely with fever, sore throat, weakness, reduced appetite, painful swallowing, and refusal of food or fluids. After 1–2 days, painful lesions appear on the oral mucosa, most often on the tongue, gums, inner cheeks, and soft palate. A skin rash then develops; it may be maculopapular, papulovesicular, or vesicular, with typical involvement of the palms, soles, fingers, perioral area, buttocks, perianal area, thighs, or trunk [1,2,5,17]. Most cases resolve within 7–10 days [1,2,18].

Complications are rare but clinically significant. They include dehydration, aseptic meningitis, encephalitis, myelitis, myocarditis, pericarditis, pneumonitis, and, in severe cases, cardiorespiratory failure, especially with EV-A71, and onychomadesis after infection, more commonly reported with Cocksackievirus A6 [5–7,19]. In primary care, the key task is to recognize early signs requiring repeat assessment, expanded diagnostics, or treatment revision.

Red flags include refusal to drink, dry mucous membranes, absence of tears, reduced urination, marked sleepiness, persistent or poorly controlled fever, severe headache, neck stiffness, photophobia, repeated vomiting, altered consciousness, seizures, increasing lethargy, shortness of breath, chest pain, tachycardia persisting after fever reduction or accompanied by chest pain, shortness of breath and marked weakness, as well as age under 6 months, immunodeficiency, and severe chronic disease [2,5–7].

Differential Diagnosis and Treatment

The diagnosis of hand, foot and mouth disease is usually clinical. Differential diagnosis should include varicella, herpetic gingivostomatitis, herpangina without skin manifestations, aphthous stomatitis, streptococcal tonsillopharyngitis, scarlet fever, allergic or drug-related rash, erythema multiforme, measles when supported by history, meningococcemia in a toxic child with hemorrhagic rash, and mpox when epidemiologically relevant [5,18,20]. Specific tests that accurately confirm the diagnosis include PCR (polymerase chain reaction), the fastest and most accurate, which identifies viral genetic material (RNA) in swabs from the throat, oropharynx, mucosal washes, stool, or blood; serological tests (ELISA), which recognizes antibodies (IgM and IgG) and allows for differentiation between acute stage of illness (IgM) and past infection (IgG). Laboratory confirmation is not always required but

may be useful in atypical cases, severe disease, suspected complications, outbreaks in organized childcare settings, or when epidemiological investigation is needed. In such cases, additional examinations are recommended, such as a spinal tap and CT (computer tomography) scan of the brain [24, 40, 41]. There is no specific antiviral therapy for uncomplicated hand, foot and mouth disease in routine practice. Treatment is symptomatic and focuses on pain control, fever management, and prevention of dehydration [1,5,6]. Paracetamol or ibuprofen may be used in age- and weight-appropriate doses. Cool fluids should be offered in small, frequent amounts; oral rehydration solution may be used if fluid intake decreases. Soft, cool food is preferred; acidic, salty, spicy, and irritating foods and drinks should be avoided. The rash usually does not require specific treatment. For severe itching, soothing topical measures may be used, while antihistamines should be considered on an individual basis. Oral topical preparations should be used with caution; uncontrolled use of local anesthetics in children is undesirable because of the risk of toxicity, impaired swallowing, and aspiration. Oral lidocaine is not recommended for routine treatment of HFMD in children [5]. Antibiotics are not indicated for the typical viral course.

In international routine practice, there is no universal vaccine against all causes of hand, foot and mouth disease. Prevention is based on hand hygiene, surface disinfection, temporary exclusion of febrile children from childcare settings, and parent education. It should be noted that EV-A71 vaccines have been used in some countries, but they do not protect against all enteroviruses capable of causing HFMD.

Return to childcare should be determined by the child's clinical condition and local regulations. According to CDC clinical guidance, complete disappearance of all skin lesions is not always required if the child is afebrile, clinically well, able to participate in usual activities, and has no uncontrolled drooling due to painful oral ulcers [1,21]. However, some educational systems apply stricter rules, including exclusion until blisters have dried; therefore, the decision should follow the institution's local policy and public health authorities [32,33,36].

Clinical Case

The patient was a 4-year-old boy weighing 15 kg. His vaccination status was up to date for his age. He attends nursery. There was no history of chronic disease, allergy, or regular medication use. The parents denied recent travel, swimming pool visits, and camp attendance. The epidemiological history was significant: an outbreak of a similar illness had been reported among several children in the nursery.

The child presented with an acute onset of illness, fever up to 39.2 °C (102.5°F), lethargy, weakness, refusal to eat, sore throat, painful oral ulcers, and skin rash. The disease began in the evening with a temperature rise to

39.2 °C (102.5°F). Against the background of fever, the child became lethargic and refused food due to throat pain. On the second day, painful small ulcers appeared on the mucosa of the cheeks, gums, and tongue. On the third day, the parents noted a rash on the palms, soles, between the fingers, and in the perianal area.

On examination, the general condition was assessed as moderate due to fever, oropharyngeal pain, and reduced activity; the child was lethargic but responsive. Consciousness was clear. Body temperature was 39.2 °C (102.5°F), heart rate 120 beats/min, respiratory rate 32/min, and SpO₂ 97% on room air. Capillary refill was within normal limits, and there were no clinical signs of significant dehydration at the time of examination.



The skin showed papulovesicular lesions with an erythematous rim on the palms, soles, between the fingers, and around the anus; some lesions were itchy, and no hemorrhagic rash was present. The oropharynx was hyperemic. Painful small aphthous ulcerative lesions consistent with enteroviral enanthem were present on the mucosa of the cheeks, gums, and tongue. The submandibular lymph nodes were enlarged and mildly tender.

Neurologically, consciousness was clear, contact was preserved, and there were no meningeal signs, seizures, or focal neurological deficits. Heart rate of 120 beats/min was interpreted as fever-associated tachycardia; breathing was spontaneous, without signs of respiratory distress; no chest pain, perfusion abnormalities, or clinical signs of myocarditis were identified. The absence of cough and nasal discharge made a typical respiratory viral infection less likely as the primary cause.

The main clinical diagnosis was hand, foot and mouth disease, enteroviral vesicular stomatitis with exanthem, typical course, moderate severity due to fever, painful oral mucosal lesions, and cutaneous exanthema. The primary ICD-10 code was B08.4 — Enteroviral vesicular stomatitis with exanthem, the most specific code for hand, foot and mouth disease. Additional symptom-related codes included R50.9 — Fever, unspecified; R07.0 — Pain in throat; R53 — Malaise and fatigue; and R21 — Rash and other nonspecific skin eruption. Code B34.1 — Enterovirus infection, unspecified site — may be considered a general code for enterovirus infection; however, in a typical clinical presentation of hand, foot and mouth disease, B08.4 is preferred as the more specific code [39].

Given the clinical picture, varicella, herpetic gingivostomatitis, aphthous stomatitis, streptococcal tonsillopharyngitis, allergic rash, drug reaction, scarlet fever, and another

form of enteroviral exanthem were considered. The presence of a nursery outbreak, together with fever, painful oral ulcers, papulovesicular rash on the palms and soles, and perianal involvement, was consistent with a typical presentation of hand, foot and mouth disease.

Symptomatic treatment was recommended. The management goals were fever and pain control, prevention of dehydration, reduction of oral discomfort, monitoring for possible complications, and temporary exclusion from the nursery during fever and significant symptoms. Paracetamol or ibuprofen in weight-appropriate doses was recommended for fever and pain control. The parents were advised to give cool fluids in small, frequent amounts, use oral rehydration solution if fluid intake decreased, offer soft and cool food, avoid acidic, salty, spicy, and irritating products, provide gentle skin care without aggressive treatment of the lesions, and monitor temperature, urination, activity level, and the child's ability to drink. The parents were clearly informed about red flags.

Over the following days, the child's condition gradually improved. Fever subsided, fluid intake recovered, and oral pain decreased. Skin lesions regressed without scarring. Full clinical recovery took approximately 10 days.

Discussion

This case demonstrates a typical course of hand, foot and mouth disease in a preschool-aged child during an outbreak in a childcare setting. Its practical significance lies not in the rarity of the disease, but in the need for rational management in primary care. In a typical clinical presentation, the diagnosis is usually straightforward; however, the physician must assess not only the rash but also the child's general condition, ability to drink, signs of dehydration, neurological status, and possible cardiorespiratory symptoms.

In arid-climate countries, prevention of dehydration is particularly important. Hot weather, high body temperature, and painful swallowing may quickly reduce a child's fluid intake. Therefore, each assessment should include evaluation of urination frequency, mucosal moisture, presence of tears, skin turgor, capillary refill, activity level, and ability to drink.

Communication with parents is part of treatment. Parents should understand that antibiotics are not needed for typical viral diseases, that the rash usually resolves spontaneously, and that the main priorities at home are control of pain, fever, and fluid intake. At the same time, they should clearly know the symptoms requiring urgent reassessment. During an outbreak in a childcare setting, hygiene measures should be strengthened: handwashing, cleaning of toys and surfaces, use of individual care items, communication with parents and staff, and adherence to local rules for return to childcare.

Conclusions. Coxsackieviruses and other non-polio enteroviruses are important causes of hand, foot and mouth disease in preschool-aged children. In arid-climate countries, the relevance of HFMD for primary care is determined by high contagiousness, spread in childcare settings, and the risk of dehydration due to fever, painful oral ulcers, and hot weather. In most cases, the diagnosis is clinical and is based on the combination of fever, oral mucosal lesions, and characteristic papulovesicular rash on the palms, soles, and other typical areas. Treatment of uncomplicated disease is symptomatic and includes fever and pain control, maintenance of hydration, gentle nutrition, skin care, and observation. Antibiotics, specific antiviral therapy, and aggressive local treatment of skin lesions are not indicated in typical cases.

The primary care physician should actively assess for red flags. Return to childcare should be determined by the absence of fever, satisfactory general condition, ability to drink and participate in usual activities, and local institutional policy. Effective communication with parents reduces anxiety, prevents unnecessary medication use, and helps identify complications promptly.

References

- Centers for Disease Control and Prevention. About Hand, Foot, and Mouth Disease. Updated May 7, 2024.
- Centers for Disease Control and Prevention. HFMD Symptoms and Complications. Updated May 7, 2024.
- Centers for Disease Control and Prevention. HFMD Causes and How It Spreads. Updated May 7, 2024.
- Centers for Disease Control and Prevention. About Non-Polio Enteroviruses. Updated April 11, 2024.
- Saguil A., Kane S.F., Lauters R., Mercado M.G. Hand-Foot-and-Mouth Disease: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2019;100(7):408–414.
- NICE Clinical Knowledge Summaries. Hand, foot, and mouth disease. Last revised May 2025.
- World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific. A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease. 2011.
- World Health Organization. Climate change. Fact sheet. Published October 12, 2023.
- IPCC. Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Working Group II Contribution to the Sixth Assessment Report. 2022.
- Mora C., McKenzie T., Gaw I.M., Dean J.M., von Hammerstein H., Knudson T.A., Setter R.O., Smith C.Z., Webster K.M., Patz J.A., Franklin E.C. Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nature Climate Change*. 2022;12:869–875.
- IPCC. Chapter 7: Health, Wellbeing and the Changing Structure of Communities. In: *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability*. 2022.
- IPCC. Climate Change 2023: Synthesis Report. Sixth Assessment Report. 2023.
- World Health Organization. Climate change and health. Fact sheet. Published October 12, 2023.
- Cheng Q., Bai L., Zhang Y., Zhang H., Wang S., Xie M., et al. Ambient temperature, humidity and hand, foot, and mouth disease: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment*. 2018;625:828–836.
- Coates S.J., Davis M.D.P., Andersen L.K. Temperature and humidity affect the incidence of hand, foot and mouth disease: A systematic review of the literature. *International Journal of Dermatology*. 2019;58(4):388–399.
- Liu Z., et al. Association of Short-Term Exposure to Meteorological Factors and Hand, Foot, and Mouth Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(21):8017.
- Duan C., et al. Meteorological factors and its association with hand, foot and mouth disease in Southeast

- and East Asia areas: A meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2019.
18. Xu J., et al. Meteorological Factors and the Transmissibility of Hand, Foot and Mouth Disease. *Scientific Reports*. 2021.
 19. Zhu P., Ji W., Li D., Li Z., Chen Y., Dai B., et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease. *Journal of Biomedical Science*. 2023;30:15.
 20. Pons-Salort M., Parker E.P.K., Grassly N.C. The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2015;28(5):479–487.
 21. Guerra A.M., Orille E., Waseem M. *Hand, Foot, and Mouth Disease*. StatPearls Publishing. Last Update March 4, 2023.
 22. BMJ Best Practice. *Hand-foot-and-mouth disease*. Updated April 1, 2026.
 23. European Centre for Disease Prevention and Control. *Disease information on human non-polio enterovirus infections*. Last review/update March 28, 2025.
 24. European Centre for Disease Prevention and Control. *Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries*. Rapid Risk Assessment. Published August 1, 2016.
 25. European Centre for Disease Prevention and Control. *Epidemiological update: Echovirus 11 infections in neonates*. Published July 19, 2023.
 26. Communicable Diseases Agency Singapore. *Hand, foot and mouth disease*. Last updated November 7, 2025.
 27. Centre for Health Protection, Department of Health, Hong Kong SAR. *Hand, Foot and Mouth Disease*. Published November 18, 2024.
 28. NHS. *Hand, foot and mouth disease*. Page last reviewed May 10, 2024. Next review due May 10, 2027.
 29. NHS Inform Scotland. *Hand, foot and mouth disease*. Updated April 17, 2026.
 30. Healthdirect Australia. *Hand, foot and mouth disease*. Last reviewed December 2024.
 31. Better Health Channel, Victorian Government. *Hand, foot and mouth disease*. Reviewed August 26, 2021.
 32. NSW Health. *School exclusion periods*. Updated April 8, 2024.
 33. Victoria State Government, Department of Health. *School exclusion table for primary schools and children’s services*. Updated June 5, 2023.
 34. RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands. *Hand, foot and mouth disease*. Published October 31, 2024.
 35. UAE Emirates Health Services. *Hand, Foot and Mouth Disease*. Published February 10, 2026.
 36. Abu Dhabi Department of Education and Knowledge. *Early Education Institution Policy on Infection Prevention and Control*. Version 1.0. September 2024. Effective AY 2024/25; compliance AY 2025/26.
 37. Pan American Health Organization / World Health Organization. *Epidemiological Alert: Hand, foot, and mouth disease*. Published March 26, 2025.
 38. Leslie-Miller C.J., et al. The critical need for expert oversight of ChatGPT: Prompt engineering for safeguarding child healthcare information. *Journal of Pediatric Psychology*. 2024.
 39. World Health Organization. *ICD-10 Version: 2019. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Codes B08.4, B34.1, R50, R07, R53, R21*.
 40. Centers for Disease Control and Prevention. *Laboratory Testing for Non-Polio Enterovirus*. Updated April 16, 2024.
 41. Craig M.E., Robertson P., Howard N.J., Silink M., Rawlinson W.D. Diagnosis of enterovirus infection by genus-specific PCR and enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(2):841–844. doi:10.1128/JCM.41.2.841-844.2003.

**O PATOLOGIE FĂRĂ FRONTIERE –
MALARIA ÎN URGENȚELE PEDIATRICE**
***Solange Tamara Roșu^{1,2}, Aurelia Damian², Carmen Olaru²,
Simona Mihaela Baciuc², Eduard Vasile Roșu^{1,2}***

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa, Iași, România

² Spitalul Clinic De Urgențe Pentru Copii “Sfânta Maria” Iași, România

Introducere Intensificarea călătoriilor internaționale, generează importul unor boli tropicale în țări neendemice din zone temperate. Malaria este una dintre cele mai importante boli infecțioase la nivel mondial, cu potențial evolutiv sever și risc vital în absența diagnosticului și tratamentului precoce. Malaria poate constitui o provocare în Unitățile de Primire Urgențe pediatrice din zonele neendemice, datorită manifestărilor nespecifice și experienței limitate în managementul bolilor tropicale.

Materiale și metode Pentru realizarea acestui studiu am utilizat date actuale privind incidența malariei la nivel mondial. În plus am analizat cazurile înregistrate în ultimii 25 de ani în Unitatea de Primiri Urgențe Pediatrică dintr-un spital universitar, din regiunea de Nord-Est a României. Am identificat în martie 2026, trei cazuri unice, frați reveniți în România după un sejur de 2 luni într-o zonă endemică din Africa Sub-Sahariană (Burundi). Am utilizat baza electronică de date pacienți și fișele medicale ale pacienților.

Rezultate Conform World Health Organization în anul 2024 s-au înregistrat aproximativ 282 milioane de cazuri de malarie și 610.000 de decese cauzate de malarie. 94% din cazurile de malarie se înregistrează în Africa Sub-Sahariană. România nu este o țară endemică pentru malarie. Transmiterea locală a fost eliminată în anul 1967, iar întreaga WHO European Region este considerată liberă de malarie din 2015. Numărul anual de cazuri în România este redus, variind de la un an la altul și toate sunt din import, însă creșterea mobilității internaționale și schimbările climatice impun menținerea supravegherii epidemiologice. Simptomatologia celor 3 frați admiși în urgență la scurt timp (24-72 ore) de la întoarcerea din Burundi a fost nespecifică. Anamneza epidemiologică a stabilit investigațiile paraclinice care au confirmat diagnosticul. CDC recomandă pentru călătoriile în Burundi chimioprofilaxie antimalarică, deoarece riscul de malarie este în întreaga țară, indiferent de sezon. Menționăm că părinții nu au anticipat riscurile și implicit nu au fost consiliați de medicii de familie, pediatri și/sau infecționiști/epidemiologi specialiști în boli tropicale privind necesitatea chimioprevenției. În contextul menționat și prezentarea la Unitatea de Primire Urgențe relativ tardivă (la 2-3 zile) de la apariția febrei și manifestărilor digestive a impus transferul în centru specializat de Boli Tropicale. Evoluția a fost favorabilă, dar aceste cazuri extrem de rare subliniază necesitatea includerii malariei în diagnosticul diferențial al oricărui copil febril care se întoarce dintr-o zonă endemică, chiar și atunci când tabloul clinic este dominat de manifestări digestive nespecifice, necesitatea educației medicale continue, inclusiv a părinților.

Concluzii Malaria trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al oricărui copil care se prezintă în serviciul de urgență cu febră și antecedente epidemiologice sugestive. Călătoriile internaționale transformă malaria într-o patologie „fără frontiere”. Anamneza atentă privind istoricul de călătorie, suspiciunea clinică precoce, accesul rapid la metode de diagnostic și terapie sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe.

Cuvinte cheie: malarie, urgențe pediatrice, anchetă epidemiologică

COMORBIDITĂȚI STRUCTURALE: DE CE EUROPA DE EST A RĂSPUNS MAI SEVER LA ȘOCUL PANDEMIC COVID-19?

Vioarel Țarcă¹, Elena Țarcă²

¹⁾Universitatea „Apollonia” din Iași, România

²⁾ Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa, Iași, România

Introducere: Pandemia COVID-19 a reprezentat cea mai severă criză de sănătate publică din ultimul secol, cu impact profund asupra sistemelor de sănătate și indicatorilor demografici. În Europa, pandemia a evidențiat și amplificat disparitățile existente între regiuni, în special decalajul dintre Europa de Est și cea de Vest. Studiul își propune să cuantifice magnitudinea pierderii de speranță de viață, să identifice diferențele regionale de vulnerabilitate și să determine factorii structurali care au moderat impactul pandemic.

Material și metodă: Am utilizat un design longitudinal observațional pe perioada 2015-2023, cu 261 de observații (29 de țări $\times$ 9 ani). Datele provin din surse oficiale (Eurostat, OMS, Banca Mondială). Am aplicat modele liniare mixte (ierarhice) cu efecte aleatorii pentru țară, construite secvențial de la modelul nul la modelul final parcimonios. Variabila dependentă a fost „speranța de viață la naștere”, iar predictorii au inclus „tendența anuală”, „perioada pandemică”, „regiunea geografică” (Nord, Sud, Est, Vest), „PIB-ul per capita”, „cheltuielile cu sănătatea”, „rata de vaccinare” și „excesul de mortalitate”.

Rezultate: Modelul final ($R^2=99,3\%$) demonstrează că „excesul de mortalitate” este mediatorul complet al efectului pandemic ($\beta=-0,091$, $p<0,001$), variabila „anul pandemic” devenind nesemnificativă ($p=0,527$). Estul Europei a înregistrat o pierdere de 1,74 ani, cu 56% mai mare decât Vestul (1,12 ani). Cheltuielile cu sănătatea au un efect protector de două ori mai puternic decât PIB-ul: o creștere cu 2.000 PPS (diferența Est-Vest) aduce un câștig de 0,65 ani. Vaccinarea nu este semnificativă în modelul final, efectul său fiind complet mediat de reducerea excesului de mortalitate. Dezavantajul structural rezidual al Estului este de 4,57 ani ($p=0,009$), reprezentând 79% din decalajul total.

Concluzii: Pandemia nu a creat inegalitățile de sănătate dintre Est și Vest, ci le-a dezvăluit și amplificat. Diferențele sunt în proporție de 79% structurale, istorice și instituționale, nu doar economice. Investițiile în sisteme de sănătate reziliente sunt mai eficiente decât intervențiile punctuale, iar monitorizarea excesului de mortalitate trebuie să devină indicatorul central pentru viitoarele crize sanitare.

Cuvinte-cheie: *COVID-19, speranță de viață, exces de mortalitate, disparități regionale, model ierarhic, sisteme de sănătate, reziliență pandemică*

TUSEA CRONICĂ LA COPIL: ALGORITM DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC

Svetlana Șciuca

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Rezumat.

Tusea cronică este un simptom cu o semnificație în ascensiune la copil în condițiile actuale și poate fi responsabilă de o varietate de afecțiuni bronhopulmonare, dar și patologii extrarrespiratorii. Acest review abordează factorii de risc și etiologici ai tusei cronice în practica pediatrică, algoritmul clinic de evaluare a copilului cu tuse cronică, istoricul morbid, examenul clinic și metodele explorative, necesare pentru confirmarea unui diagnostic de certitudine. Cauzele rare de tuse cronică în pediatrie sunt importante pentru un diagnostic precoce și o abordare terapeutică în conformitate cu entitățile identificate.

Sindromul de tuse prezintă un simptom frecvent în perioada copilăriei, fiind o cauză majoră de adresabilitate la medicul de familie, dar și la serviciile de medicină urgentă. În mod obișnuit tusea este o manifestare a infecțiilor cu virusuri respiratorii, care au o evoluție favorabilă cu o vindecare în termeni de până la 1-2 săptămâni, o recuperare eficientă, fără complicații.

Tusea cronică – tusea care persistă mai mult de 3-4 săptămâni și prezintă o caracteristică clinică a maladiilor cu afectarea căilor respiratorii, dar pot fi implicate și alte organe și sisteme în producerea tusei cu caracteristici recurente, cronice. Durata tusei mai mult de 3-4 săptămâni ar sugera posibile afecțiuni cu caracteristici recidivante sau cronice, astfel persistența acestui simptom impune o examinare aprofundată specializată pentru excluderea unor cauze patologice, care pot acoperi întreg spectrul pneumologiei pediatrică, dar și altor specialități extrarrespiratorii. Recunoașterea precoce a formelor cronice de tuse și identificarea factorilor de risc asociați sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor și instituirea unui tratament personalizat, măsurilor de recuperare deseori în echipe multidisciplinare.

Epidemiologie.

Statisticile naționale relatează o incidență a maladiilor sistemului respirator de 277,4±10,1%, iar în morbiditatea pediatrică ponderea bolilor respiratorii depășește 1/3 din numărul total de maladii înregistrate la copii. Printre aceste maladii respiratorii mai multe entități bronhopulmonare se realizează clinic prin tuse recurentă sau cronică.

Bronșita bacteriană trenantă, bronșita cronică, astmul bronșic, bronșiectaziile, anomaliile bronhopulmonare, maladiile ereditare cu implicare pulmonară constituie 1,4-1,8% din bolile aparatului respirator înregistrate la copii. Bronșita bacteriană prelungită (trenantă) este caracterizată printr-o tuse umedă care răspunde de obicei la un curs de 2 săptămâni de terapie cu antibiotice, fără altă cauză care să explice tusea. Bronșitei

cronice îi revine după diferite statistici 26-42% din totalitatea afecțiunilor bronhopulmonare cu caracter recurent, cronic la copii. Prevalența acestei maladii în populația de copii din Republica Moldova se estimează la cota de 1,9-9,2%. Rapoartele statistice oficiale relatează o tendință de creștere a prevalenței bronșitei cronice la copii în ultimii zece ani de la 2,91 până la 3,4 la 1000 de copii; incidența bronșitelor cronice la fel are o tendință de creștere de la 0,84 până la 1,002 la 1000 de copii [8, 10, 11, 13].

Noțiuni.

Societatea Europeană de Respirologie definește tusea cronică la copiii cu vârsta de până la 14 ani, ca o tuse zilnică cu caracter persistent și o durată de cel puțin 4 săptămâni. Argumentele pentru acest termen de 4 săptămâni costau în faptul, că majoritatea infecțiilor respiratorii acute la copil se vindecă spontan în acest interval. Persistența sindromului de tuse mai mult de această perioadă nu doar că afectează semnificativ calitatea vieții pacientului, dar poate semnala cauze mai complicate, grave, care necesită un program explorativ complex cu implicarea unei echipe multidisciplinare de medici [4].

Factori de risc.

Factorii predispozanți se evaluează în contextul determinismului eredo-familial și presupun un istoric familial de morbiditate bronhopulmonară cronică – astm bronșic, bronșita cronică, BPOC, boli ereditare cu afectare respiratorie la membrii familiei. Predispoziția individuală a copilului pentru afecțiuni cronice bronhopulmonare are un substrat cu determinism genetic, iar unele maladii, cum ar fi fibroza chistică, deficitul de alfa-1 antitripsină, sunt maladii ereditare cu atingere pulmonară generată de caracteristicile genotipice.

Factorii favorizanți pentru maladiile bronhopulmonare cronice pot fi de proveniență endogenă și exogenă. Riscurile cu potențial endogen sunt stările de fond ale copilăriei mici, anomalii constituționale limfatice, diatezele alergice, tulburările de nutriție, anemiile deficitare, rahitismul și sechelele postrahitismale, deformări ale toracelui de tip scolioză, spate plat, cutie toracică în carenă, torace infundibular. Sunt de menționat în context favorizant maladiile somatice asociate, patologiiile cronice extrarrespiratorii decompensate cardiovasculare, imunodeficiențele primare și secundare, care produc un impact negativ asupra reactivității organismului copilului și sistemului imun, facilitează o imaturitate morfofuncțională multisistemică, care sunt implicate patogenice în producerea fenomenelor cronice ale leziunilor bronhopulmonare în perioadele copilăriei, dar și cu o persistență în vârstele adulțului [1,9,12].

Factorii de risc favorizanți de proveniență exogenă cu impact pentru realizarea maladiilor bronhopulmonare recurente includ alimentarea artificială a copilului în perioada sugarului, utilizarea în rațiunea alimentară a produselor cu aditivi, coloranți, aromatizanți, conservanți, emulgatori, care sensibilizează organismul copilului, inclusiv și sistemul respirator.

Factorii de mediu prezintă un interes favorizant pentru structura factorilor de risc exogeni ale maladiilor respiratorii cu caracter recurent și cronic. Nocivitățile habituale

din condiții rezidențiale și ocupaționale, factori de poluare atmosferică în condițiile tehnogene actuale favorizează recurențe respiratorii de etiologie infecțioasă, în special, a copiilor de vârstă mică, care frecventează instituții preșcolare și preuniversitare. Microambianța habituală a copilului cu tuse recurentă/cronică deseori este expusă aeropoluanților, cum ar fi substanțele organice și anorganice sub formă de fumuri, vapori, pulberi, dar și arderea de combustibile utilizate în instalațiile de încălzire, sobe. Agenții inhalatorii determină efectele nocive ale substanțelor toxice eliminate din ardere, care favorizează afecțiuni bronhopulmonare repetate, bronșite recurente, astmul bronșic, forme severe de boli pulmonare cronice, care se produc clinic prin sindrom de tuse cronică.

Riscuri habituale cu impact alergizant pentru căile respiratorii ale copilului produc mușcăturile și igrasia, precum și o multitudine de factori biologici, alergenii animalelor și păsărilor ce convețuiesc în mediul de habitat al copilului. Efectele de sensibilizare prin inhalarea acestor agenți determină producerea unor fenomene de inflamație persistentă, iar în timp profunzimea proceselor pot determina instalarea bolilor respiratorii cu semne de tuse cronică. Condițiile nesatisfăcătoare ale mediului casnic determinate de temperaturi subnormale, umiditate exagerată, ventilație necalitativă a locuințelor, condițiile igienice precare, prezintă o listă semnificativă a factorilor de risc cu impact negativ pentru producerea maladiilor cu caracter cronic al sistemului bronhopulmonar al copiilor.

Fumatul pasiv și activ. Anturajul de habitat al unor copii este marcat de impactul fumului de țigară, iar tabagismul pasiv este recunoscut ca un factor de risc pentru inflamații chimice a căilor aeriene respiratorii ale copilului. Familiile de fumători cu obiceiuri tabagice constituie un mediu în care copilul contactează mai frecvent bronșite, pneumonii cu caracteristici clinic-evolutive de recurențe și evoluții spre maladii bronhopulmonare cronice. Studiile din domeniul pneumologiei pediatrice raportează interrelația bronhopatiilor cronice ale copilului, astmului pediatric și părinții fumători. Tabagismul este un factor de risc în sporirea incidenței și exacerbărilor astmului bronșic, bronșitei cronice, în special, pentru copiii școlari și adolescenții care fumează. Părinții fumători ca regulă prezintă și maladii cronice respiratorii, fiind și o sursă permanentă de germeni pneumotropi prin tuse cronică cu expectorații, flegmă, colonizări cornice cu germeni bacterieni.

Factorii de risc ecologici prin noxele atmosferice de origine tehnogenă, cum sunt vaporii industriali, substanțele ionizante, gazele de eșapament, aerosolii și pulberile din producerile industriale sunt etichetate cu efecte semnificative negative pentru sănătatea respiratorie a copiilor expuși acestor agresuni ai mediului ambiant. Republica Moldova cu tradiții avansate ale agriculturii este dominată de utilizarea excesivă a chimicaterelor agricole, îngrășămintelor minerale, pesticidelor, ierbicidelor, care generează riscuri ecopatologice pentru starea de sănătate a copiilor, sporind indicii morbidității infantile, inclusiv prin diferite afecțiuni respiratorii în variante cu caracter recurent/cronic și prezentare clinică prin tuse persistentă. Astfel, anturajul ecologic nefavorabil prin

inhalarea agenților agresivi generează procese inflamatorii hiperregice cu caracteristici cronice, deseori fenomene bronhoobstructive, cum ar fi astmul bronșic [1, 8, 11, 24, 26, 35]. Aeropoluhanții și alergenele alimentare prin exerciții iritante și efecte alergizante frontale și locale asupra sistemului respirator contribuie la inițierea fenomenelor imunopatologice, care își au prezentare clinică în simptomatic bronhoobstructiv la copii cu bronșite cronice. Se impun a fi menționate abuzurile farmacoterapeutice în asistența copiilor bolnăvicioși cu accent pe antibiotice, antiinflamatoare, efectele adverse de tip alergic ale cărora sunt bine cunoscute, favorizând prin aceasta mecanismelor patogenice în evoluția maladiilor cronice cu sediu în sistemul respirator.

Etiologie și factori cauzali.

Cauze infecțioase ale tusei cronice. Structura nozologică a maladiilor cronice ale sistemului respirator, care se prezintă clinic prin tuse recurentă, cronică: infecții ale căilor respiratorii superioare, cum ar fi rinitele, sinuzitele, faringitele, laringitele, dar și bolile căilor aeriene inferioare – bronșita cronică, bronșiectazii, astmul bronșic, malformațiile bronhopulmonare, boli ereditare cu afectare pulmonară, fibroze pulmonare. În contextul tusei cronice la copil se impun a fi menționate cauzele primare - pneumonii segmentare, sindromul de lob mediu, pneumoniile destructive, pneumonii complicate cu pleurezii, displazia bronhopulmonară, aspirațiile de corp străin, aspirațiile recurente gastrice, drip sindrom în boile cronice ORL, astmul bronșic, infecțiile atipice bronhopulmonare, tuberculoza pulmonară, bronșita cronică, bronșiectaziile [11, 24, 26, 38].

Infecții respiratorii recurente. O problemă actuală în practica pediatrică este categoria de copii cu infecții respiratorii repetate, cu episoade infecțioase trenante sau grave, care fac parte inițial din grupul de copii frecvent bolnavi, iar ulterior multe cazuri evoluează spre procese cronice ale sistemului respirator, inclusiv și bronșita cronică. Infecțiile respiratorii se caracterizează prin contagiozitate foarte mare, de aceea incidența lor este în relație directă cu numărul și gradul expunerii, iar cei mai afectați sunt copiii ce frecventează instituțiile preșcolare și școlare. Recurențele infecțiilor respiratorii, în special, a celor de etiologie virală, produc efecte de deteriorare a mecanismelor de protecție locală în sistemul bronhopulmonar, inițierea unor procese morfologice cu caracteristici cronice și simptomalogie respiratorie persistentă.

Tusea postinfecțioasă este o altă cauză frecventă a tusei cronice, care durează mai mult de 3 săptămâni după rezolvarea infecției respiratorii superioare acute. Apare la aproximativ unul din 10 copii după o infecție virală, cum ar fi o infecție cu rinovirus sau cu virusul sincițial respirator și rezultă din inflamația extinsă și perturbarea integrității epiteliale a căilor respiratorii. Radiografiile toracice sunt de obicei normale la acești pacienți, iar tusea se va rezolva de obicei de la sine.

Infecțiile virale ale tractului respirator superior, inclusiv bronșiolita virală, reprezintă cauze frecvente ale tusei, care în mod obișnuit durează între 10 și 14 zile, dar poate persista până la 3 săptămâni. Persistența tusei peste această durată poate fi explicată printr-un fenomen de hipersensibilitate postinfecțioasă. Printre virusurile cel mai des

implicate se numără rinovirusurile (30-50%), virusul gripal (5-15%), coronavirusurile (10-15%), virusul respirator sincițial (5%) și virusurile paragripale (5%). Dintre infecțiile bacteriene, *Bordetella pertussis* este o cauză de tuse cronică, care necesită tratament atât la pacient, cât și la contacți. *Mycoplasma pneumoniae*, trebuie luată în considerare datorită caracterului contagios și tratabil. Această formă de tuse este atribuită inflamației persistente și alterării integrității epitelului căilor aeriene, ceea ce determină o sensibilitate crescută la stimuli banali și o reducere a pragului reflexului de tuse, în condițiile în care radiografia toracică este normală și evoluția este autolimitată [24, 29].

Bronșita bacteriană prelungită (BBP) se caracterizează prin tuse umedă care durează cel puțin 4 săptămâni fără alte cauze identificabile specifice. Deși cauza BBP nu este cunoscută, aceasta s-ar putea datora bolilor frecvente care provoacă inflamarea căilor respiratorii și leziuni în timp, facilitând astfel creșterea bacteriilor și provocând infecții cu agenții patogeni tipici – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. Explorativ – radiografia pulmonară este adesea normală, bronhoscopia constată secreții purulente. BBP ar trebui să se rezolve cu cel puțin 2 săptămâni de antibiotice, inclusiv amoxicilină-clavulanat, dar cursul poate fi prelungit la 4 săptămâni dacă tusea persistă. Cu toate acestea, aproximativ 40% dintre pacienți vor avea episoade repetate, iar copiii cu BBP recurentă sau cu tuse cronică care nu răspund la 4 săptămâni de antibiotice trebuie consultați de un pneumolog pediatru.

Inflamația bronșică recurentă incriminată de virusurile respiratorii și aeropoluanți constituie un factor etiopatogenic decisiv în formarea hiperreactivității bronșice, care determină instalarea mecanismelor patogenice ale bronhopatiilor cronice, astmului bronșic, pentru care tusea este un simptom caracteristic al exacerbărilor, dar deseori și în perioadele intercrize.

Astmul bronșic. Tusea cauzată de astmul bronșic necontrolat tinde să fie neproductivă și mai gravă noaptea sau dimineața devreme, fiind însoțită de respirație șuierătoare, dificultăți de respirație și senzație de apăsare în piept. Astmul bronșic reprezintă o cauză frecventă de tuse cronică, putând apărea la orice vârstă, iar în unele cazuri, tusea poate fi singura manifestare clinică, cunoscută sub denumirea de astm cu variantă tusigenă. Simptomele tipice includ *wheezing*, dispnee, senzație de constricție toracică și accese de tuse uscată, declanșate adesea de stimuli iritanți, pe fondul unei inflamații persistente a căilor respiratorii. Diagnosticul este sugerat de răspunsul favorabil la bronhodilatatoare sau corticosteroizi, iar în cazurile incerte, testele funcționale respiratorii, indicele predictiv de astm și fracția de oxid nitric expirat pot aduce informații suplimentare privind inflamația de tip eozinofilic. Factorii de risc includ atopia, expunerea la fumul de tutun și alți factori de mediu, iar trimiterea către un specialist este indicată în caz de simptome persistente sau exacerbări sub tratament adecvat [32].

Inflamațiile sistemului ORL. Rino-sinuzitele cronice infecțioase și alergice, hipertrofia de vegetații adenoide, polipoze nazale, amigdalitele cronice pot evolua cu

drip sindrom. – picurarea postnazală, realizată prin eliminări rino-faringiene persistente. Secrețiile din sinuzite, rinite și faringite recurente, în special cele cu etiologii infecțioase, bacteriene creează condiții favorizante pentru extinderea fenomenelor cronice în căile aeriene inferioare cu implicarea arborelui bronșic, parenchimului pulmonar. În patologia *drip*-sindromului este de menționat fenomenle de stimulare a receptorilor laringieni sau traheali de către secrețiile care se preling din sinusurile nazale/paranasale sau de mediatorii inflamației din aceste sectoare, care penetrează în căile aeriene. Caracteristicile clinice în tusea recurentă rinofaringiană și sinuzală prezintă unele particularități – tusea este nocturnă la intervale de 2-3 ore, poate fi și matinală, productivă, fără expectorații din cauze, că copiii înghit mucozitățile sau realizează o eliminare nazală; copiii mai mari pot indica la o cefalee pulsativă [1, 9, 11, 24]. Sindromul de tuse a căilor aeriene superioare poate apărea atât cu rinită alergică, cât și cu rinită nonalergică și rinosinuzită cronică. Aceasta este adesea o tuse uscată, care curăță gâtul, care poate fi însoțită de dureri de cap, congestie nazală și sensibilitate sinusală sau facială. O examinare clinică va evidenția inflamația faringelui posterior, iar utilizarea empirică a steroizilor intranasali poate fi atât diagnostică, cât și terapeutică pentru sindromul de tuse a căilor aeriene superioare.

Aspirație de corp străin. Una din principalele maxime ale pediatriilor este de a medita și la un corp străin aspirat în fața oricărui episod respirator dramatic, subit instalat. Un copil care prezintă un debut brusc de tuse sau respirație șuierătoare în absența unei infecții respiratorii superioare poate avea un corp străin reținut. Această tuse poate fi confundată cu bronșiolită, astm, crupă și alte afecțiuni infecțioase, mai ales că o obstrucție parțială poate face diagnosticul confuz sau provocator. Accidentul inițial, însă este adeseori necunoscut de către părinți sau neglijat. În aceste cazuri, cel puțin pentru o perioadă, tusea diurnă și nocturnă poate fi singurul simptom, în lipsa sindromului febril. Diagnosticul se bazează pe asimetria datelor stetoacustice – murmur vezicular diminuat sau înăsprit, o asociere în timp a ralurilor localizate. La provocare se adaugă faptul că majoritatea corpurilor străine vor fi radiotransparente. O radiografie toracică decubit ar putea fi utilă, dar bronhoscopia este necesară pentru diagnostic. Cele mai importante criterii diagnostice sunt anomaliile radiologice unilaterale, care pot arăta un emfizem obstructiv – hiperinflație localizată, hiperclaritate pulmonară unilaterală cu distensie toracică, care se realizează patogenic prin mecanismul unei obstrucții de supapă și este relatată în 50-80% din cazuri. Un alt mecanism al persistenței corpurilor străini în arborele bronșic este obstrucție intrinsecă cu atelectazie de segment/lob, cu retracție a structurilor alveolare. Tehnicile bronhoscopice permit diagnosticul cu certitudine și extracția corpului străin, care trebuie efectuată cât mai precoce, în primele zile după evenimentul de penetrare. Extracția tardivă a corpului străin din bronhii crește riscul sechelelor bronho-parenchimatose cu riscuri majore de a se dezvolta procese cronice bronhopulmonare – bronșiectazii, distrușii pulmonare, pneumofibroze, fibroatelectazii [3, 6, 12, 24, 34, 36], iar clinic se prezintă prin tuse cronică.

Aspirații recurente gastrice. În refluxul gastroesofagian, fistulă traheobronșică, tulburări de deglutiție fenomenul microaspirației cronice cu conținut gastric la copiii se atribuie un impact nefast în recurența și persistența proceselor bronșitice. Tusea cronică este o manifestare importantă a BRGE la nivelul organelor respiratorii. Examinarea clinico-explorativă detaliată a pacienților cu tuse cronică în scopul excluderii unor cauze posibile, cum ar fi sinuzita cronică cu pasaj retronazal al mucusului pe peretele posterior al faringelui, astmul bronșic, BRGE și alte maladii. Conform datelor statistice, 90% din cauzele tusei cronice revin primelor trei poziții, iar BRGE poate fi cauza tusei recurente în 10-70% cazuri [7, 8, 13, 14, 31, 38]. Frecvența refluxului gastro-esofagian în populația de copii este relatată la valori de 19,3-80%. Tusea în refluxul gastro-esofagian se poate realiza la copii după vârsta de 1 an 6 luni, problema este de a ști dacă tusea și alte simptome respiratorii sunt legate de refluxul gastroesofagian

Diagnosticul tusei, astmului bronșic, infecțiilor respiratorii recurente prin RGE este unul dintre cele mai dificile în pediatrie. Diagnosticul acestori stări se bazează pe istoricul morbid, antecedente de vome sau de regurgitații, tuse postural, tuse după alimentare, în poziție orizontală după alimentația copilului, eructații, pirozis, prezența unui reflux gastro-esofagian în examenul endoscopic, esofagitei de reflux, dispariția tusei sub tratamentul de probă antireflux și reapariția după sistarea acestuia, persistența simptomelor de tuse, tahipnee, raluri sibilante corelate cu refluxul în cursul efectuării pH-metriei esofagiene în 24 ore. Cercetarea prin pH-metrie esofagiană în 24 ore este examenul de elecție pentru confirmarea RGE acid la un copil care are un simptom sau o afecțiune a căror cauze obișnuite au fost eliminate și a căror natură poate face să se suspecteze un RGE, chiar în absența vomelor sau regurgitațiilor abundente. RGE este frecvent la un copil mic cu respirație zgomotoasă și tușitor, sugarii și copiii mici cu RGE răspund puțin la medicația cu bronhodilatatoare. De menționat semnele clinice – tusea, *wheezing*-ul, maleza, infecțiile respiratorii, sinuzitele, laringitele și otitele recidivante, care se pot asocia cu obstrucția mecanică a căilor respiratorii, inhalarea particulelor alimentare iritante și infectante, inducerea de tulburări respiratorii reflexe ca spasmul laringean, bronhoconstricția, hipersecreția traheo-bronșică, edemul mucoasei respiratorii. Simptomele extradigestive sunt identificate la $\frac{1}{3}$ din bolnavi cu BRGE, $\frac{1}{3}$ copii cu astm bronșic prezintă comorbiditate cu BRGE, 46% din *wheezing*-uri înregistrate sunt anticipate de un episod de reflux gastroesofagian acid, 32% de evenimente bronhoobstructive sunt anticipate de reflux alcalin, bronșita cronică și fibroza pulmonară prezintă comorbiditate cu BRGE în 33-90%, iar afecțiunile ORL recidivante – în 5-10% [8, 13, 24, 31, 36].

Tuberculoza pulmonară trebuie considerată în etiologia tusei cronice la copii, mai ales în zonele endemice sau în prezența unui contact cunoscut, fiind caracterizată prin tuse persistentă, frecvent uscată inițial, care poate deveni productivă, însoțită de semne sistemice precum febră, scădere ponderală și transpirații nocturne. Diagnosticul tuberculozei prevede o serie de teste specifice pentru identificarea micobacteriilor tipice [37].

Fibroza chistică, o cauză rară a tusei cronice, este diagnosticată în mod ideal prin *screening*-ul nou-născuților. Peste 75% dintre cazurile de fibroză chistică sunt diagnosticate până la vârsta de 2 ani, dar asta înseamnă că un număr substanțial de cazuri încă nu sunt diagnosticate până la vârsta mai înaintată sau mai târziu. Această tuse va fi o tuse cronică productivă/umedă. Un istoric familial de fibroză chistică poate fi prezent, dar nu trebuie să fie, așa că semnele de căutat includ adaus ponderal insuficient din perioada sugarului, copilului mic, sinuzită, polipi nazali, izolarea microorganismelor suspecte dintr-o cultură respiratorie, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* sau *Burkholderia cepacia*. Hipocratismul digital este un simptom deosebit de revelator al fibrozei chistice nediagnosticate, iar bronșiectazia va fi prezentă precoce în infecții pulmonare cronice la copilul cu fibroză chistică, care se confirmă prin testul sudorii și identificarea mutațiilor CFRT [35, 36].

Dischinezia ciliară primară (PCD), o boală autozomal recesivă moștenită care apare la aproximativ unul din 20.000 de născuți vii și implică un defect structural sau funcțional al cililor poate fi o cauză de tuse cronică în perioada copilăriei. Aproximativ 1/2 din toți pacienții cu PCD vor avea *situs inversus* — un aranjament de organe toracice și abdominale care este o imagine în oglindă a prezentării anatomice umane tipice. Varianta clasică de PCD este sindromul Kartagener, identificat prin triada *situs inversus totalis*, sinuzita cronică și bronșiectazie. Copiii cu PCD prezintă o tuse productivă cronică și pneumonii recurente și aproape toți pacienții vor avea rinosinuzită. Aproximativ 60% dintre pacienți vor dezvolta semne respiratorii, cum ar fi detresă ușoară sau tuse în prima lună, iar otita medie recurentă este frecventă la acești pacienți. Diagnosticul PCD se bazează pe o combinație de testare genetică, oxid nitric nazal și evaluarea mișcării și structurii ciliare. Aproape toate persoanele cu PCD vor dezvolta în cele din urmă bronșiectazie, care impun tratamente cu antibiotice pentru exacerbări acute și terapia cronică cu azitromicină pentru exacerbări recurente. Pacienții cu rinosinuzită cronică, otită medie cronică și polipoză nazală necesită implicarea unui specialist ORL [21, 36].

Inele vasculare în cutia toracică. O cauză non-pulmonară rară a tusei cronice este un inel vascular, o anomalie congenitală în care vasele de sânge înconjoară și pot strânge esofagul și/sau traheea. Cel mai frecvent tip este un arc aortic dublu, dar este posibil și un arc aortic drept sau o *sling* de arteră pulmonară. Acest tip de tuse are un caracter dur și sunt de obicei însoțite de stridor, dispnee și dificultăți de alimentare. Programul explorativ include o ecocardiogramă, o angiografie CT, o bronhoscopie pentru a determina extinderea îngustării căilor respiratorii. La pacienții simptomatici, intervenția chirurgicală este indicată pentru corecție.

Fistulă traheoesofagiană este o altă malformație congenitală care poate provoca tuse cronică și are o frecvență de 1:3500 de născuți vii, deseori în context de tulburările de trisomie. Există mai multe tipuri de fistulă traheoesofagiană, iar fistula de tip H este asociată cu [simptome](#) cu debut tardiv. Tusea poate fi umedă sau uscată și uneori este de tip lătrător din cauza colapsului asociat căilor respiratorii. Pacienții au adesea

pneumonie recurentă, bronșită și tuse sau cianoză. Metodele explorative includ fibroesofagogastroscoapie superioară, dar nu tranzit baritat, deoarece poate provoca pneumonită, o bronhoscopie, care pot identifica orificiile fistulei.

Țigări electronice și vaping-ul. O cauză mai recentă ale tusei sunt și leziunile pulmonare asociate cu țigări electronice sau produse de vaping. Sugestive sunt antecedentele de expunere la țigări electronice/vaping, iar simptomele clinice includ o tuse uscată care apare cu dispnee și dureri în piept. Leziunile pulmonare acute asociate utilizării țigărilor electronice sunt o afecțiune emergentă, frecvent raportată la adolescenți, în special în contextul utilizării dispozitivelor moderne care pot furniza doze mari de nicotină sau tetrahidrocanabinol. Inhalarea aerosolului rezultat din încălzirea lichidului, ce conține propilen glicol, glicerol vegetal, nicotină, arome și adesea aditivi toxici, poate determina simptome respiratorii severe – tuse, durere toracică și dispnee – care se agravează progresiv într-un interval de 1–2 săptămâni. Deoarece impactul pe termen lung rămâne incert, reevaluarea funcției pulmonare, imagisticii toracice și a saturației în efort este recomandată la 1–2 luni de la episodul acut [39]. O radiografie toracică poate arăta opacități difuze, neclare sau consolidative. Uneori, antibioticele sau steroizii pot fi de ajutor, dar dovezile nu sunt puternice, iar cel mai eficient tratament este oprirea utilizării țigărilor electronice.

Long-COVID. Cele mai recente cercetări privind long-COVID sugerează că aproximativ 10-20% dintre copiii care au suportat infecție cu virusul SARS-CoV-2 dezvoltă un sindrom post-COVID prelungit cu o tuse uscată cronică, asociată cu oboseală și dificultăți de respirație, care pot fi evaluate prin teste de efort cardiopulmonar. Uneori, o scurtă încercare de steroizi inhalatori poate produce beneficii terapeutice.

Pot fi menționate și alte cauze mai puțin frecvente ale tusei cronice la copii pe care majoritatea medicilor de familie este puțin probabil să le suspecte: boala pulmonară interstițială în copilărie, utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și acumularea de ceară a urechii prin reflexul nervos al lui Arnold.

Tusea psihogenă/tic de tuse se caracterizează printr-o tuse uscată, excesivă, de tip lătrător sau strident, persistentă în timpul zilei la un copil fără semne de alarmă în anamneză sau la examenul clinic. Un element distinctiv este absența tusei în timpul somnului [35].

Evaluarea explorativă a copilului cu tuse cronică.

Investigațiile inițiale în evaluarea tusei cronice la copil ar trebui să includă, în funcție de vârstă, o radiografie toracică și o spirometrie, cu testarea răspunsului la bronhodilatatoare atunci când este relevant [20]. Investigațiile extinse trebuie adaptate individual, în funcție de contextul clinic: evaluarea deglutiției pentru suspiciunea de aspirație [21], explorări imunologice pentru imunodeficiență, testul sudorii pentru fibroza chistică, tomografia computerizată toracică pentru bronșiectazii, respectiv bronhoscopia pentru aspirația de corp străin sau pentru colectarea lavajului bronhoalveolar. În cazul unei tuse productive, se recomandă analiza microbiologică a

sputei. La copiii mici cu tuse cronică, în absența altor semne obiective sugestive pentru astm, se poate recurge la un test terapeutic antiastmatic, utilizat ca instrument diagnostic. Testul se monitorizează atent, limitat în timp (6–8 săptămâni), iar medicația se întrerupe dacă nu-s constatate beneficii [22].

Diagnostic diferențial al tusei cornice.

În funcție de vârsta copiilor relevă diferențe semnificative între cauzele specifice. La sugarii cu vârste între 5 luni și 1 an, cele mai frecvente cauze de tuse cronică nespecifică au fost sindromul de tuse al căilor aeriene superioare (33,3%), astmul varianta tusigenă (25,9%), tusea post-infecțioasă (22,2%), refluxul gastroesofagian (3,7%) și tusea alergică (3,7%) [23]. La copiii sub 2 ani, cele mai frecvente cauze au fost bronșita bacteriană prelungită (30,8%), astmul (27%), refluxul gastroesofagian (10%) și pneumonia (7,6%) [24, 25, 34]. În grupa de vârstă 2-5 ani, cauzele principale ale tusei cronice au fost: sindromul de tuse din căile aeriene superioare (37,6%), astmul (31,8%), tusea postinfecțioasă (18,8%), refluxul gastroesofagian (3,5%), tusea alergică (2,4%) și cauze necunoscute (5,9%) [23]. La copiii cu vârste între 5-16 ani, în peste 80% etiologia tusei cronice a inclus refluxul gastroesofagian, alergiile, astmul, infecțiile și aspirația [26], iar tusea psihogenă a fost frecvent raportată la copiii peste 6 ani [27, 36].

În populația pediatrică s-a constatat că cele mai frecvente cauze de tuse cronică specifică au fost astmul (69,82%), rinusinusita (4,6%) și refluxul gastroesofagian (8,3%) [28].

Abordări terapeutice în tusea cronică.

Tactica terapeutică etiotropă impune o selecție diferențiată a medicației în conformitate cu specificul factorilor etiologici, perioada maladiei bronhopulmonare. Tratamentul anti-bacterian se va efectua în cazul unor manifestări ale infecției microbiene (spută purulentă, sindrom hipertermic și subfebrilitate îndelungată, leucocitoză, neutrofilie), preparatele de elecție fiind cele cu acțiuni bactericide asupra florei pneumotrope, cum sunt penicilinele de semisinteză (amoxiciline, peniciline semisintetice în combinație cu clavulanatul de potasiu), cefalosporinele, iar macrolidele (clarithromicina, azithromicina) sunt indicate în infecțiile atipice, dar și la etapele de recuperare a maladiilor, care evoluează cu tuse cronică. Programe terapeutice pentru cauza primară a tusei cronice în caz de boală de reflux gastro-esofagiană, sinuzită cronică, astm, tuse psihogenă, parazitoze, tuberculoză, malformații se vor aplica după un diagnostic de certitudine pentru etiologia cauzei de tuse cronică.

Concluzie. Tusea cronică la copii reprezintă o problemă frecventă, cu etilogii variate și uneori dificil de elucidat, necesitând o abordare clinică atentă. Anamneza detaliată, examenul fizic minuțios și investigațiile ținute permit, în majoritatea cazurilor, identificarea cauzei probabile. Tusea cronică este un semn care necesită o abordare multidisciplinară diagnostică cu implicarea medicilor specialiști cu profiluri și specializări diferite. Polimorfismul nozologic cu implicări multisistemice ale tusei cronice la copil. Aplicarea algoritmilor de diagnostic și tratament specifici vârstei s-a dovedit eficientă în orientarea deciziilor terapeutice și în îmbunătățirea prognosticului

fiecărui pacient. Managementul terapeutic se va ajusta la entitățile confirmate, uneori prin abordări multidisciplinare. Monitorizarea copiilor se va efectua în echipe de medic de familie – pediatru – medic specialist pneumolog.

Bibliografie

1. Widdicombe, J., Fontana, G. Cough: what's in a name? *Eur. Respir. J.* 28, 2006, p.10–15.
2. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:59–70.
3. Shann F. How often do children cough. *Lancet.* 1996;348:699–700.
4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal.* 2020 Jan 2;55(1).
5. McGarvey LP, Elder J. Future directions in treating cough. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:199–211.
6. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax.* 2006;61:694–8.
7. Shields MD, Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough.* 2013;9:11.
8. Alsubaie H, Al-Shamrani A, Alharbi AS, Alhaider S. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association (SPPA). *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine.* 2015, 2(1):38–43.
9. Satia I, Wahab M, Kum E, et al. Chronic cough: Investigations, management, current and future treatments. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine.* 2021 Nov 2;5(6):404–16.
10. Kantar A, Marchant JM, Song WJ, et al. History Taking as a Diagnostic Tool in Children With Chronic Cough. *Front Pediatr* 2022; 10:850912.
11. Marchant JM, Chang AB, Kennedy E, et al. Cough in Children and Adults: Diagnosis, Assessment and Management (CICADA). Summary of an updated position statement on chronic cough in Australia. *Medical Journal of Australia.* 2024 Jan 15;220(1):35–45.
12. Rotaru-Cojocari D, Rașcov V, Șciuca S. Aspirația de corpi străini la copii – considerații clinico-epidemiologice. *Buletin de Perinatologie.* 2022 Apr 1;93(1):160–5.
13. Pandolfini C, Impicciatore P, Bonati M. Parents on the web: risks for quality management of cough in children. *Pediatrics* 2000; 105:e1.
14. Liu NM, Chadwick CL, Gupta A. Habit cough in children. *Paediatrics and Child Health.* 2023 Apr 1;33(4):104–9.
15. Cheng ZR, Chua YX, How CH, Tan YH. Approach to chronic cough in children. *Singapore medical journal.* 2021 Oct;62(10):513.
16. Krüger K, Holzinger F, Trauth J, Koch M, Heintze C, Gehrke-Beck S. Chronic cough. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2022 Feb 4;119(5):59.
17. Weinberger M. Chronic cough and causes in children. *Journal of Clinical Medicine.* 2023 Jun 9;12(12):3947.
18. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, et al. Chronic cough in childhood: A systematic review for practical guidance by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergologia et Immunopathologia.* 2021;49(2):133–54.
19. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151:884.
20. Weir KA, McMahon S, Taylor S, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children. *Chest* 2011; 140:589.
21. British Thoracic Society, Network SI. British guideline on the management of asthma. 2019
22. Chen X, Peng WS, Wang L. Etiology analysis of non-specific chronic cough in children of 5 years and younger. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e13910.

23. Ilarslan NEC, Gunay F, Haskologlu ZS, Bal SK, Tezcaner ZC, Kirsaciloglu CT, et al. Evaluation of children with chronic cough including obstructive sleep apnea: A single-center experience. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):189–97.
24. Ababii I.,Șciuca S.,Maniuc M. Esențialul în otorinolaringologia copilului. Chișinău, 2011, 300p
25. American Academy of Pediatrics Section on Pediatric Pulmonology and Sleep Medicine. Chang AB, Grimwood K, et al. Management of children and adolescents with bronchiectasis: summary of the ERS clinical practice guideline. *Breathe (Sheff).* 2021 Sep;17(3):210105.
26. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet.* 2018 Sep 8;392(10150):866-879.
27. Chang AB, et all. Management of children and adolescents with bronchiectasis: summary of the ERS clinical practice guideline. *Breathe (Sheff).* 2021 Sep;17(3):210105.
28. Karakoc F., Cakir E., Ersu R. Late diagnosis of foreign body aspiration in children with chronic respiratory symptoms. *Intern. Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2007) 71, 241-246
29. Rotaru-Cojocari D., Rascov V., Selevestru R., Șciuca S. Causes of delayed diagnosis of foreign body aspiration in children. In.: *European Respiratory Jurnal*, 2021, Vol.58, Issue Supll.65, Annual Congress European Respiratory Society, PP2154, p.259. ISSN 0903-1936
30. Klein F. Chronic cough in young patients. Asthma, reflux or something entirely different?. In: *MMW Fortschr Med.* 2012, vol. 154, nr. 10, p. 14-15.
31. Adam I., Șciuca S., Selevestru R. Evaluation of disorders upper airway in children with asthma associated with gastroesophageal reflux disease.BRGE. In.: *European Respiratory Jurnal*, 2016, Vol.48, Issue Supll.60, Annual Congress European Respiratory Society, London; ISSN 0903-1936 DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1252
32. Leggett J.J. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. In: *Chest.* 2005, vol. 127, nr. 4, p. 1227-1231.
33. Pulmonology, Asthma, and Sleep Medicine. 2018. Edition. 1st. p.978 ISBN: 978-1-61002-142 eBook:978-1-61002-143-2
34. Șciuca S, Bronhopatii recurente și cronic la copil Chișinău 2002, 370 p.
35. Șciuca S. Esențialul în pneumologia copilului. Chișinău, 2007, 272 p.
36. Șciuca S. Bronșiectaziile la copii. Chișinău, 2018, 360 p
37. Vaezi MF. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: how do we establish a causal link? In: *Chest.* 2013, vol. 143, nr. 3, p. 587-589.
38. Tomacinschi C, Selevestru R, Gudumac E, Șciuca S. Bronșiectaziile și atelectazia pulmonară în imunodeficiența primară variabilă comună la adolescent. In: *Chirurgie pediatrică: Cazuri clinice 2022*, pp. 61-64.
39. Efros D, Șciuca S, Selevestru R, Tomacinschi C, Pletosu I. Criterii de suspjecție a pacienților cu IDP: istoric și evoluție. În: *Actualități în pediatrie—abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului.* 2024, pp. 99-105.
40. Șciuca S. Sindromul de tuse cronică la copil – viziuni noi și terapii contemporane. In: *Actualități în pneumologia copilului*, 2023, pp. 44-55.

CONTRIBUȚIA PATOLOGIEI CRONICE MATERNE LA APARIȚIA REZULTATELOR ADVERSE LA NOU-NĂSCUT

Curteanu Ala, Jitarciuc Ala, Carauș Tatiana, Vlasov Diana

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului

Laboratorul de perinatologie

Republica Moldova

Introducere. Bolile cronice materne sunt asociate cu rezultate nefavorabile pentru făt și copilul sugar, cum ar fi greutatea mică la naștere și nașterea prematură. Una din trei femei de vârstă reproductivă are cel puțin o boală cronică care îi poate compromite propria sănătate și cea a fătului.

Scopul studiului a fost de a estima rezultatele evoluției sarcinii, nașterii, perioadei neonatale și ale dezvoltării neurologice la vârsta de 6 luni la nou-născuții din mame cu patologie cronică, preexistentă sarcinii, comparativ cu semenii lor din mame fără patologie cronică.

Material și metode. Am realizat un studiu descriptiv populațional retrospectiv al dinamicii patologiei extragenitale materne în anii 2001 – 2021, conform Raportului statistic 32A-săn. Studiul prospectiv a inclus 90 de mame și nou-născuții lor, aceștia fiind divizați în două loturi: lotul de studiu (L1) a inclus 44 copii din mame cu boli cronice și lotul de control 46 (L0) copii din mame fără boli cronice. L1 a inclus 22 copii născuți prematur și 20 la termen, iar L0 - 23 copii prematuri și 23 la termen. Termenul mediu de gestație al sublotului de copii prematuri (L1p) a constituit $32,13 \pm 0,16$ săptămâni de gestație (s.g) și al sublotului de copii la termen L1t - $39,27 \pm 1,20$ s.g. Pentru lotul de control L0p - $33,20 \pm 0,33$ s.g și lotul L0t - $41,25 \pm 1,29$ s.g, respectiv. Pentru evaluarea dezvoltării neurologice a copiilor a fost utilizat instrumentul BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development), ediția a treia, copiii prematuri fiind evaluați la 6 luni de vârstă corectată.

Rezultate. Conform studiului populațional patologia aparatului genito-urinar și cea hipertenzivă asociată sarcinii prevalează în structura morbidității materne, iar bolile aparatului circulator ocupă stabil locul trei, cu dinamică crescătoare.

Antecedentele obstetricale (avorturi medicale, nașteri premature și greutate mică la naștere, mortinatalitate, avorturi spontane și macrosomie) au fost mai frecvente la femeile din L1. Aceste femei au avut o greutate a corpului mai mare până la sarcina actuală și înaintea nașterii, în 64,29% cazuri un indice de masă corporală ≥ 30 kg/m², fiind mai frecvent sub supravegherea medicilor specialiști, comparativ cu femeile din L0.

Nu s-au stabilit diferențe între loturile de studiu privitor la modalitatea nașterii și starea nou-născutului apreciată după Apgar. Totodată, din sala de naștere 12,5% din nou-născuții L1 au fost transferați în secția de reanimare neonatală față de nici un copil din L0. Cel mai frecvent nou-născuții din L1 au suferit de consecințele prematurității (21,75%), asfixie (17,39%) și retard de creștere intrauterină (13,05%). Conform rezultatelor evaluărilor statutului de dezvoltare neurologică în baza instrumentului

BSID-III la vârsta de 6 luni a fost apreciată o variație statistic semnificativă pentru domeniul limbajului și cel motor în lotul copiilor din mame cu boli cronice, comparativ cu media scorurilor în lotul copiilor din mame fără boli cronice. În lotul copiilor prematuri din mame cu boli cronice s-a semnalat o frecvență mai mare pentru retardul statural, subponderabilitate și un caz de microcefalie.

Concluzii. Morbiditatea neonatală asociată cu patologia cronică maternă include mai frecvent consecințele prematurității, asfizie și retard de creștere intrauterină. Dezvoltarea neurologică la nou-născuții prematuri din aceste mame prezintă tulburărilor motorii la vârsta de 6 luni corectate, ceea ce indică necesitatea supravegherii acestora în cadrul serviciilor de intervenție timpurie. Frecvența cazurilor de vârsta mică de gestație la nou-născuții în lotul mamelor cu boli cronice este de 1,6 ori mai mare comparativ cu semenii din mamele fără de patologie cronică.

Cuvinte cheie: *boală cronică maternă, factor de risc, nou-născut, prematur, dezvoltare neurologică, BSID-III.*

CONTRIBUTION OF CHRONIC MATERNAL PATHOLOGY TO THE OCCURENCE OF ADVERSE OUTCOMES IN THE NEWBORN

Introduction. Maternal chronic diseases are associated with adverse outcomes for fetus and infants, such as low birth weight and preterm birth. One in three women of reproductive age has at least one chronic disease that can compromise her own health and that of the fetus.

The aim of the study was to evaluate the pregnancy, birth, neonatal, and 6-month neurodevelopmental outcomes in newborns of mothers with pre-existing chronic conditions, compared to peers born to healthy mothers.

Material and methods. We conducted a retrospective population-based descriptive study of maternal extragenital pathology in the years 2001 - 2021, according to the Statistical Report 32A. The prospective study included 90 mothers and their newborns, who were divided into two groups: the study group (L1) included 44 children from mothers with chronic diseases and the control group (L0) - 46 children from mothers without chronic diseases. L1 included 22 preterm newborns and 20 term newborns, and L0 - 23 preterm newborns and 23 term newborns. The average gestational age of the subgroup of premature children (L1p) was 32.13 ± 0.16 weeks of gestation (w.g.) and of the subgroup of term children L1t - 39.27 ± 1.20 w.g. For the control group L0p - 33.20 ± 0.33 w.g. and the group L0t - 41.25 ± 1.29 w.g. The BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) tool was used to assess the neurodevelopment of children, with premature children being assessed at 6 months of corrected age.

Results. According to the population study, genitourinary and hypertensive pathologies associated with pregnancy prevail in the structure of maternal morbidity, and diseases of the circulatory system occupy the third place, with increasing dynamics.

Obstetric history (medical abortions, premature births and low birth weight, stillbirths, spontaneous abortions and macrosomia) were more frequent in women from L1. These women had a higher body weight until the current pregnancy and before birth, a body mass index ≥ 30 kg/m² in 64.29% of cases, being more frequently under the supervision of specialist doctors.

No differences were established between groups regarding the mode of birth and the assessment of the newborn's condition according to the Apgar score. At the same time, 12.5% of newborns from L1 were transferred to the NICU from the delivery room compared to no children from L0. Most frequently, newborns in L1 suffered from the consequences of prematurity (21.75%), asphyxia (17.39%) and intrauterine growth retardation (13.05%). According to the results of the neurodevelopment status assessments, according to BSID-III at the age of 6 months, a statistically significant variation was appreciated in the group of children from mothers with chronic diseases compared to the average scores in the group of children from mothers without chronic diseases for the language and motor domain. In the group of premature children from mothers with chronic diseases, a higher frequency was reported for growth delay, underweight and one case of microcephaly.

Conclusions. Neonatal morbidity associated with chronic maternal conditions more frequently includes the consequences of prematurity, asphyxia and intrauterine growth restriction. Neurodevelopment in premature newborns from these mothers presents motor disorders at the age of 6 months corrected, which indicates the need for their supervision within early intervention services. The frequency of cases of small gestational age in newborns in the group of mothers with chronic diseases is 1.6 times higher compared to their peers from mothers without chronic pathology.

Keywords: *maternal chronic disease, risk factor, newborn, premature, neurological development, BSID-III.*

Bolile cronice materne sunt asociate cu rezultate nefavorabile pentru făt și copilul sugar. Studiile efectuate pe femei însărcinate cu unele boli cronice au raportat despre creșterea riscului unor rezultate adverse fetale și infantile, cum ar fi greutatea mică la naștere și nașterea prematură. Aceste afecțiuni cronice includ: astmul bronșic, diabetul, hipertensiunea arterială și insuficiența renală.

O afecțiune cronică este orice boală gravă care necesită îngrijire medicală continuă și/sau medicație. Spre deosebire de majoritatea afecțiunilor acute, afecțiunile cronice nu pot fi tratate doar cu medicamente; acestea persistă și uneori se agravează în timp. Scopul tratamentului acestora este de a preveni problemele ulterioare și consecințe adverse pentru sănătate (inclusiv dizabilitatea) și de a ajuta pacientul să gestioneze afecțiunea. Bolile cardiovasculare și pulmonare materne severe (hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă, defecte ale valvelor aortice și mitrale sau aortă ascendentă dilatată din cauza sindromului Marfan), diabetul insulinodependent, tulburările legate de consumul de substanțe (alcool, droguri) și infecțiile intrauterine

cronice cauzate de citomegalovirus, virusul herpes, HIV sau toxoplasmoză indică o sarcină cu risc crescut.

Una din trei femei de vârstă reproductivă are cel puțin o boală cronică care îi poate compromite propria sănătate și a fătului sau poate duce la rezultate adverse în timpul sarcinii.

Boala cronică maternă afectează sănătatea perinatală, începând cu perioada de concepție, fiind afectată atât sănătatea femeii, cât și a fătului și copilului. Sănătatea femeii este compromisă de boala propriu zisă cât și de tratamentul acesteia, care poate avea efecte secundare. Multe boli cronice (astm, artrită, lupus) sunt tratate cu steroizi, fapt asociat cu o susceptibilitate crescută la infecții. Anticonvulsivantele utilizate pentru tratarea epilepsiei sunt teratogene ceea ce crește riscul de malformații congenitale. Totodată, complicațiile cauzate de o boală cronică netratată afectează rezultatul sarcinii, cum este afectarea rinichilor asociată cu o hipertensiune arterială netratată. Fiind chiar și bine controlată, maladia cronică poate afecta negativ funcții fiziologice importante, cum este cea respiratorie, și prezintă un risc sever pentru făt și mamă. Rezultatele perinatale adverse sunt mai frecvente în rândul grupurilor de femei social vulnerabile.

Tema sarcinii și maladii cronice materne are o relevanță deosebită pentru starea de bine maternă și rezultatele neonatale. Studiile au arătat rate diferite de prevalență a bolilor cronice în rândul femeilor de vârstă fertilă. Conform studiului [1] prevalența acestor boli a fost de 26,6%, iar conform studiului (Population-Based Newborn Survey (SNiP)) realizat în Germania în perioada 2002 – 2008 a constituit 21,4%, cu prevalarea alergiilor (11,3%), patologiei tiroidiene (2,3%), astmului bronșic (2,7%) și hipertensiunii arteriale (1,1%) [2].

Studiul de cohortă bazat pe registrele de sănătate daneze care a acoperit perioada 1989 – 2013 a constatat o prevalență în creștere a bolilor cronice la femei de la 3,71% (1989) la 15,76% (2013) și a inclus: boli respiratorii cronice/astm (1,73%), boli tiroidiene (1,50%), tulburări de anxietate și personalitate (1,33%). Luând în considerare creșterea vârstei mamei la naștere, riscul relativ pentru o boală cronică din 2009 până în 2013 a fost de 4,14 (95% CI 4,05–4,22), comparativ cu mamele care au născut între anii 1989 și 1993 [3].

Conform autorilor [4] modelul ciclului vieții cu risc de boală cronică în generațiile următoare atrage atenția asupra vârstelor de adolescență și de adult tânăr pentru intervențiile de reducere a riscului.

Studiul comportamentelor de sănătate la copiii de vârstă școlară în Republica Moldova (Health behaviour in school-aged children) din anul 2018, comparativ cu anul 2014, a constatat că fetele adolescente au prezentat o prevalență semnificativ mai mare a simptomelor cronice de sănătate și a afecțiunilor de lungă durată, comparativ cu băieții de aceeași vârstă. Această discrepanță de gen se accentuează puternic odată cu înaintarea în vârstă (de la 11 la 15 ani) [5]. Același studiu realizat în anul 2022, comparativ cu anul 2018, indică o creștere a problemelor de greutate, ceea ce prezintă un risc crescut de boli

crone metabolice. Astfel rata adolescenților supraponderali din Moldova a crescut alarmant, ajungând la 16%, iar obezitatea la 4,4%, fetele fiind mai profund afectate.

Conform studiului „Prevalența factorilor de risc pentru bolile netransmisibile în Republica Moldova (STEPS, 2021)”, prevalența obezității și a excesului de greutate în rândul populației feminine arată că 57% dintre femei suferă de supraponderabilitate, aproximativ 22,7% din femei prezintă obezitate (Indicele masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m²), ambele fenomene fiind mai accentuate în zonele rurale [6]. În medie 32% dintre femeile cu vârste cuprinse între 20 și 39 de ani erau obeze. Obezitatea este asociată cu fertilitate scăzută și cu un risc crescut de avort spontan. Mai mult de jumătate dintre gravidele supraponderale sau obeze se expun la un risc crescut de complicații în timpul sarcinii și perioada de după naștere, printre acestea fiind: diabetul gestațional, tulburările hipertensive ale sarcinii, complicațiile nașterii și perioadei postpartum, macrosomia cu posibilitatea traumatismului la naștere (distocie de umăr, prezentare necorespunzătoare), scăderea ratelor de alăptare, malformații congenitale și obezitatea la copil.

Diabetul zaharat gestațional (DZG) este un factor de risc pentru diabetul zaharat (DZ) de tip 2 la femei. Conform unei meta-analize riscul de a dezvolta DZ de tip 2 în viitor crește de 7 ori la femeile care au avut DZG față de femeile cu o sarcină normoglicemică [7]. DZG se întâlnește mai frecvent în rândul femeilor obeze și al femeilor cu antecedente familiale de diabet. Incidența diabetului zaharat în sarcină în Republica Moldova are o tendință de creștere. Astfel incidența DZ la gravide a crescut cu 1,87% din anul 2011 către anul 2015 (1,31% față de 3,18%) [8]. Femeile însărcinate cu diabet zaharat preexistent prezintă cel mai mare risc de complicații materne și fetale.

Conform Protocolului Național „Diabetul zaharat necomplicat” pentru depistarea prediabetului sau diabetului zaharat tip 2 la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani sau la debutul pubertății, dacă pubertatea a început mai devreme, se determină glicemia bazală și testul oral de toleranță la glucoză. Testarea cuprinde și copiii și adolescenții supraponderali, care au doi sau mai mulți factori de risc, inclusiv de la mame cu istoric de DZ sau diabet gestațional [9].

Scopul studiului a fost de a estima rezultatele evoluției sarcinii, nașterii, perioadei neonatale și dezvoltarea neurologică la 6 luni de vârsta corectată la nou-născuții din mame cu patologie cronică, preexistentă sarcinii, comparativ cu semenii lor din mame fără patologie cronică.

Material și metode. În cadrul unui studiu descriptiv populațional retrospectiv am studiat evoluția patologiei extragenitale materne în Republica Moldova în perioada 2001 – 2021, datele fiind preluate din Raportul statistic 32A-săn.

Studiul prospectiv a inclus 90 de mame și nou-născuții lor, aceștia fiind divizați în două loturi: lotul de studiu a inclus 44 copii (L1) din mame cu boli cronice evaluate la vârsta de 6 luni și lotul de control 46 (L0) copii din mame fără boli cronice. Lotul 1 a fost compus din 22 copii prematuri și 20 la termen, iar Lotul 0 din câte 23 copii născuți prematur și 23 copii născuți la termen.

Pentru evaluarea dezvoltării neurologice a copiilor în cadrul Centrului de Intervenție Timpurie a fost utilizat instrumentul BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Scala Bayley și Toddler de evaluare (ediția III)). Copiii prematuri au fost evaluați la vârsta corectată de 6 luni, pe când cei născuți la termen la 6 luni biologice. Au fost evaluate scorurile compuse pentru domeniul cognitiv, limbaj și motor, precum și antropometria, utilizând coridoarele percentilice ale OMS pentru fete și băieți separat. Studiul a luat în considerare statutul socioeconomic al familiei, astfel încât toate mamele din ambele loturi au avut statut socioeconomic moderat, ceea ce semnifică angajarea în serviciu a acestora până la sarcină, precum și ai membrilor familiei.

Rezultate. Prevalența bolilor extragenitale la femeile parturiente și lăuze care au născut în instituțiile perinatale în anii 2001 – 2021 este prezentată pe Figura 1. Se observă că patologia aparatului genito-urinar și cea hipertenzivă asociată sarcinii prevalează în structura morbidității materne, din anul 2020 stările hipertensive deținând locul întâi. Totodată, stările hipertensive materne prezintă o evoluție în ascensiune, îndeosebi după anul 2018. O creștere stabilă a diabetului gestațional are loc după anul 2012, această patologie situându-se pe locul patru în structura cauzelor de morbiditate maternă. Bolile aparatului circulator, fiind cele mai frecvente în populația generală, ocupă stabil locul trei, cu dinamică crescătoare, și printre femeile gravide și parturiente.

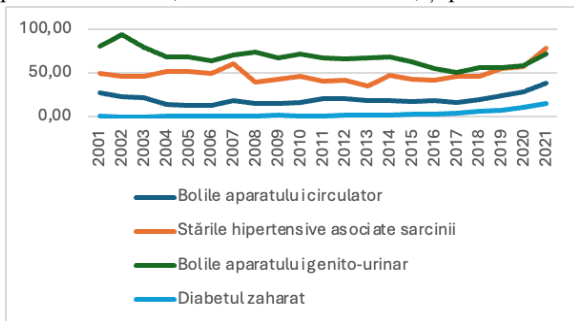


Figura 1. Dinamica unor patologii extragenitale materne în Republica Moldova, anii 2001 – 2021

Datele studiului prospectiv denotă că femeile incluse în L1 aveau vârsta medie de $30,07 \pm 5,12$ ani, față de femeile din lotul de control L0 - $29,27 \pm 8,14$ ani. În L1 există o prevalență a femeilor locuitoare în regiunea rurală în 57,14% cazuri, comparativ cu cea urbană – în 42,86% cazuri. În același timp nu există nici o diferență între proporția femeilor locuitoare în regiunile rurală - urbană în lotul de control (L0). Antecedentele obstericale au fost mai frecvente la femeile din L1: avorturi medicale în 17,85% cazuri, nașteri premature și greutate mică la naștere în câte 14,28% cazuri, cazuri de mortalitate în 3,57% cazuri față de nici un caz în L0. Avorturile spontane s-au întâlnit în 28,57% cazuri în L1 față de 13,63% cazuri în L0, iar macrosomia în 25% de cazuri față de 14,28% în L0.

Până la sarcina actuală femeile din L1 aveau o greutate a corpului de $88 \pm 21,3$ kg față de $66,05 \pm 10,38$ kg în L0 ($p \leq 0,05$), și respectiv o greutate a corpului de $99,74 \pm 21,56$ kg față de $79,05 \pm 11,77$ kg în L0 ($p \leq 0,05$) înainte de naștere. Un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m² a fost stabilit la 64,29% femei din L1 față de nici o femeie din lotul L0. IMC cuprins între 25-29,9 kg/m² s-a determinat la 31,82% femei în L0, comparativ cu 17,86% în L1, iar IMC 18-24,9 kg/m² a prevalat la 68,18% femei în L0 față de 17,86% în L1 ($p \leq 0,05$).

Nu există diferență între loturile de studiu privind la luarea precoce a gravidelor la evidență, alcătuind o proporție de 71,4% în L1 și 76,2% cazuri în L0. Femeile din lotul cu boli cronice cel mai frecvent au necesitat consultația medicului endocrinolog (62,5%), χ^2 26.81, $p=0,033$, la medicul cardiolog (50%), oftalmolog și alți specialiști în 31,3% cazuri față de nici o femeie în L0.

Nu s-au stabilit diferențe între loturi privind la modalitatea de naștere. Astfel 54,2% din copiii L1 față de 47,6% din L0 s-au născut per vias naturalis, în timp ce 45,8% din copiii L1 și 50% în L0 au fost extrași prin operație cezariană. Toți nou-născuții din L1 au avut un scor Apgar de ≥ 7 puncte, față de 95,2% copii din L0, alții 4,8% fiind apreciați cu 5-6 puncte. După sala de nașteri 95,2% copii au fost transferați în salon împreună cu mama și 4,8% la postul de terapie intensivă. Totodată 12,5% din nou-născuții L1 au fost transferați în unitatea de reanimare neonatală față de nici un copil din L0.

Cel mai frecvent nou-născuții din L1 au suferit din cauza consecințelor prematurității în 21,75% cazuri ($p \leq 0,05$, χ^2 4,365, $p=0,037$), asfixie în 17,39% cazuri în L1, față de nici un caz în L0, și retard de creștere intrauterină în 13,05% cazuri în L1 față de 5,65% în L0, figura 2.

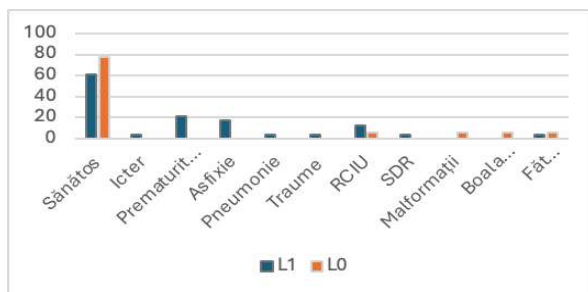


Figura 2. Stările nosologice frecvent întâlnite la nou-născuții din loturile de studiu

Pentru studiul dezvoltării neurologice am divizat loturile de studiu în subloturi pe termenii de gestație. Termenul mediu de gestație al sublotului de copii prematuri (L1p) din mame cu boli cronice a constituit $32,13 \pm 0,16$ săptămâni de gestație (s.g.) și al sublotului de copii la termen L1t - $39,27 \pm 1,20$ s.g. Pentru lotul de control, respectiv, L0p - $33,20 \pm 0,33$ s.g. și lotul L0t - $41,25 \pm 1,29$ s.g.

Conform rezultatelor evaluărilor statutului de dezvoltare neurologică, conform BSID-III, la vârsta de 6 luni au fost apreciate o variație semnificativă statistică pentru domeniul limbajului și cel motor în lotul copiilor din mame cu boli cronice, comparativ cu media scorurilor în lotul copiilor din mame fără boli cronice. Cel mai mic scor compus s-a semnalat pentru deficitul motor grosier moderat atât în lotul copiilor prematuri - $79,53 \pm 0,26$, cât și celor la termen - $78,78 \pm 0,65$. Nivelul scorului compus pentru domeniul limbaj se află sub nivel de normalitate atât în lotul L1p cât și L1t, comparativ cu copiii din mame fără boli cronice (tab. 1).

Tabelul 1. Valoarea scorului compus pentru domeniile cognitiv, limbaj și motor în loturile de studiu la vârsta de 6 luni

Scor compus pe domeniile	L0 = 46 copii		L1 = 44 copii	
	L0p=23	L0t=23 copii	L1p=22 copii	L1t=20 copii
Cognitiv	$90,37 \pm 0,65$	$90,06 \pm 0,82$	$84,16 \pm 0,39$	$85,31 \pm 0,75$
Limbaj	$94,88 \pm 0,38$	$94,09 \pm 0,44$	$83,64 \pm 0,69$	$79,77 \pm 0,49$
Motor	$88,73 \pm 0,42$	$88,55 \pm 0,29$	$79,53 \pm 0,26$	$78,78 \pm 0,65$

Analiza indicilor antropometrici a arătat în lotul copiilor prematuri din mame cu boli cronice o frecvență mai mare pentru retardul statural în 5 (18,18%) cazuri, subponderabilitate în 7 (31,8%) cazuri și un caz de microcefalie în 4,54% cazuri, pe când în lotul copiilor născuți la termen subponderabilitatea s-a constatat în 5 (25%) cazuri și retardul statural în 3 (15%) cazuri (tab. 2).

Tabelul 2. Frecvența retardului statural, subponderabilității și a microcefaliei la vârsta de 6 luni

Indicatori	L0 p	L1p	L0t	L1t
	P0 $\pm$ ES0	P1 $\pm$ ES1	P0 $\pm$ ES0	P1 $\pm$ ES1
<10 percentila, masa	$8,69 \pm 0,87$	$31,8 \pm 1,23$	$4,34 \pm 0,65$	$25,0 \pm 1,24$
<10 percentila, talie	$4,34 \pm 0,65$	$18,18 \pm 0,89$	0	$15,0 \pm 1,05$
<10 percentila, PC	0	$4,54 \pm 0,13$	0	0

Concluzii:

1. Studiul populațional descriptiv al morbidității extragenitale materne în anii 2001 – 2021 denotă prevalarea patologiei aparatului genito-urinar și celei hipertenzive asociată sarcinii, fiind urmate de bolile aparatului circulator și diabetul gestațional.
2. Morbiditatea neonatală asociată cu patologia cronică maternă include consecințele prematurității (21,75%), asfixia (17,39%) și retardul de creștere intrauterină (13,05%). O proporție de 12,5% din nou-născuții din mamele cu boli cronice au necesitat transfer în secția de reanimare neonatală.
3. Frecvența tulburărilor motorii în lotul copiilor prematuri din mamele cu boli cronice la vârsta corectată de 6 luni, comparativ cu lotul copiilor prematuri din mame fără boli cronice, este de 3 ori mai mare ($\leq 0,05$), ceea ce indică necesitatea supravegherii acestora în cadrul serviciilor de intervenție timpurie.
4. Ratele complicațiilor neonatale sunt de 3-6 ori mai mari la copiii din mame cu boli cronice, îndeosebi printre nou-născuții prematuri. Totodată, frecvența cazurilor de vârsta mică de gestație la nou-născuții în lotul mamelor cu boli cronice este de 1,6 ori mai frecventă.
5. La 3 luni de viață malnutriția protein-calorică mixtă a fost de 2 ori mai frecventă în lotul copiilor din mame cu boli cronice, comparativ cu lotul copiilor din mame fără boli cronice, $p < 0.05$. Este nevoie de atras atenția la practicile de alăptare și durata acestora, la creșterea în greutate a acestor copii, care necesită tratament medico-social complex.

Bibliografie:

1. National Health Interview Survey, 1996. Women's health issues, vol. 10, 2000. Available at: www.cdc.gov/nchs/nhis.htm.
2. Ines Kersten, [Anja Erika Lange](#), [Johannes Peter Haas](#), [Christoph Fusch](#), [Holger Lode](#), [Wolfgang Hoffmann](#), [Jochen Rene Thyrian](#). Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIIP-study. BMC Pregnancy and childbirth, 2014. Feb 19;14:75. doi: 10.1186/1471-2393-14-75.
3. Line Riis Jølving, [Jan Nielsen](#), [Ulrik Schiøler Kesmodel](#), [Rasmus Gaardskaer Nielsen](#), [Signe Sparre Beck-Nielsen](#), [Bente Mertz Nørgård](#). Center for Clinical Epidemiology, Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy - a nationwide population based study from 1989 to 2013. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016 Nov;95(11):1295-1304. doi: 10.1111/aogs.13007.
4. Jacob, Chandni Maria, Baird, Janis, Barker, Mary, Cooper, Cyrus and Hanson, Mark (2017). The importance of a life-course approach to health: Chronic disease risk from preconception through adolescence and adulthood: White paper. World Health Organization. 41 pp.
5. Behavioral and social determinants of adolescent health. National report of health behaviors in school-aged children (HBSC) in the Republic of Moldova. Chișinău. 2015. Leșco G. and coauthors.
6. STEPS: prevalența factorilor de risc pentru bolile netransmisibile în Republica Moldova, 2021. Copenhaga: Biroul Regional OMS pentru Europa; 2022. Licență: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. [Leanne Bellamy](#), [Juan-Pablo Casas](#), [Aroon D Hingorani](#), [David Williams](#). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009 May 23;373(9677):1773-9.
8. Daniela Roșca. Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la gravidele cu diabet zaharat. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023, 35 pp.
9. Zinaida Anestiadi, Lorina Vudu, Zinaida Alexa și al. Diabetul zaharat necomplicat. Protocol clinic național PCN-33. Chișinău, 2019.

DINCOLO DE BOALĂ: ADAPTAREA EMOȚIONALĂ ȘI INTEGRAREA SOCIALĂ A COPILULUI CU AFECȚIUNI CRONICE

Mariana Filimon-Ceahlău, Svetlana Șciuca

*Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Progresele în medicina pediatrică au contribuit la creșterea semnificativă a ratei de supraviețuire și a speranței de viață în rândul copiilor cu afecțiuni cronice. În acest context, prevalența tot mai mare a bolilor cronice pediatrice generează provocări care depășesc dimensiunea strict medicală, influențând dezvoltarea emoțională, funcționarea socială și calitatea vieții copiilor. Această evoluție a determinat o schimbare de paradigmă, de la accentul exclusiv pe supraviețuire la promovarea adaptării psihosociale și a bunăstării pe termen lung.

În conformitate cu modelul biopsihosocial, sănătatea este rezultatul interacțiunii dintre factorii biologici, psihologici și sociali. Din această perspectivă, copiii cu afecțiuni cronice prezintă un risc crescut de dificultăți emoționale și sociale, ceea ce evidențiază necesitatea înțelegerii mecanismelor care facilitează adaptarea și reziliența în fața bolii.

Lucrarea prezintă o analiză teoretică bazată pe revizuirea narativă a literaturii de specialitate din domeniile psihologiei sănătății, psihologiei dezvoltării și pediatriei psihosociale. Au fost analizate modele conceptuale relevante, în special modelul biopsihosocial și teoria rezilienței, precum și cercetări recente referitoare la adaptarea psihologică și integrarea socială a copiilor cu afecțiuni cronice.

Datele din literatura de specialitate indică faptul că bolile cronice pediatrice sunt asociate cu un risc crescut de simptomatologie anxioasă și depresivă, dificultăți de reglare emoțională, diminuarea stimei de sine și percepția redusă a competenței personale. Aceste vulnerabilități sunt influențate de factori precum spitalizările repetate, procedurile medicale invazive, durerea persistentă, absenteismul școlar și limitarea participării la activități sociale și recreative. Totodată, cercetările evidențiază faptul că impactul psihologic al bolii nu este determinat exclusiv de severitatea afecțiunii, ci de interacțiunea complexă dintre caracteristicile individuale ale copilului, resursele familiale și contextul social.

Rezultatele analizate subliniază rolul factorilor protectivi în procesul de adaptare. Dezvoltarea strategiilor de coping adaptativ și a sentimentului de autoeficacitate este asociată cu niveluri mai ridicate de ajustare emoțională și cu o mai bună gestionare a provocărilor generate de boală. De asemenea, intervențiile psihologice orientate spre dezvoltarea competențelor emoționale și sociale contribuie la reducerea distresului psihologic și la îmbunătățirea funcționării globale.

Familia reprezintă un factor esențial în susținerea procesului de adaptare. Relațiile familiale caracterizate prin coeziune, comunicare eficientă și suport emoțional sunt asociate cu rezultate psihologice mai favorabile și cu niveluri reduse de stres parental. În același timp, mediul școlar are un rol important în prevenirea izolării sociale și în promovarea sentimentului de apartenență. Integrarea școlară adecvată facilitează participarea socială, dezvoltarea relațiilor cu grupul de egali și consolidarea identității sociale.

Adolescența constituie o perioadă de vulnerabilitate particulară pentru tinerii cu afecțiuni cronice, deoarece procesul de construire a identității, dezvoltarea autonomiei și nevoia de apartenență socială pot fi afectate de cerințele impuse de boală. Cu toate acestea, literatura recentă evidențiază faptul că numeroși copii și adolescenți dezvoltă niveluri ridicate de reziliență atunci când beneficiază de suport familial, școlar și comunitar adecvat.

În concluzie, adaptarea emoțională și integrarea socială a copilului cu afecțiuni cronice reprezintă procese dinamice, influențate de interacțiunea dintre factorii individuali, familiali și sociali. Datele actuale susțin necesitatea unei abordări biopsihosociale centrate pe copil, în cadrul căreia intervențiile interdisciplinare să contribuie nu doar la managementul bolii, ci și la optimizarea dezvoltării psihologice, a participării sociale și a calității vieții.

Cuvinte-cheie: *afecțiuni cronice pediatrice; adaptare emoțională; integrare socială; reziliență; model biopsihosocial; calitatea vieții; incluziune școlară; suport familial; sănătate mintală.*

BEYOND ILLNESS: EMOTIONAL ADAPTATION AND SOCIAL INTEGRATION OF CHILDREN WITH CHRONIC ILLNESSES

Mariana Filimon-Ceahlău, Svetlana Șciuca

*Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy
„Nicolae Testemitanu” Chisinau, Republic of Moldova*

Abstract

Advances in pediatric medicine have significantly increased survival rates and life expectancy among children with chronic illnesses. In this context, the growing prevalence of pediatric chronic illnesses presents challenges that extend beyond the strictly medical dimension, affecting children's emotional development, social functioning, and overall quality of life. This evolution has led to a paradigm shift from an exclusive focus on survival toward the promotion of psychosocial adaptation and long-term well-being. According to the biopsychosocial model, health results from the interaction of biological, psychological, and social factors. From this perspective, children with chronic illnesses face an increased risk of emotional and social difficulties, highlighting the need to understand the mechanisms that facilitate adaptation and

resilience in the context of illness. This paper presents a theoretical analysis based on a narrative review of the literature in the fields of health psychology, developmental psychology, and psychosocial pediatrics. Relevant conceptual frameworks, particularly the biopsychosocial model and resilience theory, were examined alongside recent research on the psychological adaptation and social integration of children living with chronic illnesses. Evidence from the literature indicates that pediatric chronic illnesses are associated with an increased risk of anxiety and depressive symptoms, difficulties in emotional regulation, reduced self-esteem, and lower perceived personal competence. These vulnerabilities are influenced by factors such as recurrent hospitalizations, invasive medical procedures, persistent pain, school absenteeism, and limitations in participation in social and recreational activities. Research further suggests that the psychological impact of illness is not determined solely by disease severity but rather by the complex interaction among the child's individual characteristics, family resources, and broader social environment. The findings highlight the importance of protective factors in the adaptation process. The development of adaptive coping strategies and a strong sense of self-efficacy is associated with better emotional adjustment and more effective management of illness-related challenges. Furthermore, psychological interventions aimed at strengthening emotional and social competencies contribute to reducing psychological distress and improving overall functioning.

The family plays a central role in supporting adaptation. Family relationships characterized by cohesion, effective communication, and emotional support are associated with more favorable psychological outcomes and lower levels of parental stress. Likewise, the school environment plays a crucial role in preventing social isolation and fostering a sense of belonging. Effective school integration facilitates social participation, the development of peer relationships, and the consolidation of social identity.

Adolescence represents a particularly vulnerable developmental period for young people with chronic illnesses, as identity formation, the development of autonomy, and the need for social belonging may be affected by illness-related demands. Nevertheless, recent literature indicates that many children and adolescents develop high levels of resilience when they benefit from adequate family, school, and community support.

In conclusion, emotional adaptation and social integration among children with chronic illnesses are dynamic processes shaped by the interaction of individual, familial, and social factors. Current evidence supports the need for a child-centered biopsychosocial approach in which interdisciplinary interventions contribute not only to disease management but also to the promotion of psychological development, social participation, and quality of life.

Keywords: *pediatric chronic illnesses; emotional adaptation; social integration; resilience; biopsychosocial model; quality of life; school inclusion; family support; mental health.*

ILEUSUL MECONIAL, MANIFESTARE DIGESTIVA PRECOCE ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Țarcă Elena¹, Cojocaru Elena¹, Țarcă Viorel²

¹ *Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa, Iași, România*

² *Facultatea de Medicină, Universitatea Apollonia, Strada Păcurari nr. 11, Iași, România*

Introducere: Managementul precoce al nou-născuților cu ileus meconial (IM) și fibroză chistică (FC) prezintă o variabilitate considerabilă între diferite țări și nu beneficiază de protocoale standardizate. Diagnosticul prenatal al pseudchisturilor meconiale, al dilatației intestinale și al ascitei evidențiate ecografic reprezintă factori predictivi pentru necesitatea intervenției chirurgicale neonatale și factori de risc pentru evoluția clinică nefavorabilă la vârsta de 12 luni la nou-născuții cu IM asociat FC. În cazul ileusului meconial simplu, tratamentul conservator prin administrarea de clisme cu soluții hipertone poate fi eficient în peste 25% dintre cazuri. Dacă administrările repetate nu reușesc să realizeze dezobstrucția intestinală, efectuarea unei stomii de tip Bishop–Koop constituie o opțiune terapeutică sigură. Până în prezent, nu au fost realizate cercetări cuprinzătoare care să permită stabilirea protocolului chirurgical optim pentru managementul ileusului meconial complicat. Prin studiul literaturii de specialitate au fost identificate doar trei articole care au raportat tipurile de stome efectuate și un singur studiu care a comparat rezultatele pacienților în funcție de abordarea chirurgicală utilizată. Concluziile acestora sunt contradictorii, în special din cauza numărului redus de cazuri analizate în fiecare studiu. Între 18% și 38% dintre pacienții cu ileus meconial complicat necesită reintervenție chirurgicală pentru diverse complicații, iar rata mortalității variază între 0% și 8%.

Concluzie: Review-ul literaturii de specialitate evidențiază lipsa unor dovezi solide care să susțină deciziile terapeutice, demonstrează fără echivoc că îngrijirea sugarilor cu ileus meconial nu este standardizată și subliniază necesitatea stringentă a unor studii colaborative internaționale de amploare.

Cuvinte-cheie: *ileus meconial; fibroză chistică; diagnostic; management terapeutic; nou-născuți.*

DE CE ESTE SUGERAT DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN AFECȚIUNILE CONGENITALE DIGESTIVE LA COPILUL PREMATUR?

Aliona Pisarenco,

*Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie
Pediatică academician „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și
anestezilogie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”*

Introducere. Afecțiunile congenitale intestinale la copilul prematur reprezintă o problemă medico-chirurgicală complexă, deoarece tabloul clinic neonatal are caracter nespecific, cu risc crescut de evoluție severă, diagnostic întârziat și complicații majore postoperatorii. Prematuritatea modifică expresia clinică a obstrucției intestinale congenitale prin imaturitate neuromotorie intestinală, toleranță digestivă redusă, rezerve metabolice limitate și vulnerabilitate crescută la complicații perioperatorii. În acest context, semnele clinice pot fi atenuate, incomplete sau confundate cu intoleranța alimentară funcțională, enterocolita ulceronecrotică sau patologia septică precoce. Cele mai relevante entități includ atrezia și stenoza intestinală, neuropatiile segmentare de intestin subțire, mal rotația intestinală cu risc de volvulus, duplicaturile intestinale, boala Hirschsprung, ileusul meconial și formele obstructive asociate malformațiilor anorectale.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv asupra prematurilor cu suspiciune de afecțiune congenitală intestinală, care s-au tratat în Institutul Mamei și Copilului în perioada 2021-2025. Au fost analizați factorii de risc prenatali și intranali, greutatea la naștere, vârsta gestațională, semnele clinice de debut, modificările imagistice sugestive, criteriile de gravitate și indicațiile medico-chirurgicale care au confirmat diagnosticul. Evaluarea a urmărit corelarea dintre tipul manifestărilor clinice, nivelul probabil al obstacolului intestinal, datele radiografiei abdominale, ecografiei, examinării cu substanță de contrast și necesitatea intervenției chirurgicale precoce. De asemenea, a fost evaluată relația dintre complicațiile postoperatorii și timpul intervenției chirurgicale.

Rezultate. Diagnosticul pozitiv a fost orientat la termenii de apariție a rezidului gastric, distensiei abdominale progresive, absenței sau întârzierii eliminării meconului, intoleranței alimentare persistente și alterării stării generale. Vărsăturile bilioase la nou-născutul prematur trebuie considerate semn de alarmă chirurgicală până la excluderea mal rotației cu volvulus sau a unei obstrucții intestinale înalte. Distensia abdominală marcată, meteorismul progresiv, rezidul gastric patologic și semnele sistemice de hipoperfuzie au sugerat o patologie obstructivă severă sau complicații ischemice. Radiografia abdominală simplă a rămas investigația inițială, evidențiind niveluri hidroaerice, dilatarea anselor intestinale, absența aerului în segmentele intestinale distale sau pneumoperitoneul în caz de perforație. Ecografia abdominală a identificat semne

indirecte de volvulus, lichid liber, modificări ale perfuziei mezenterice și ansamblul raporturilor anatomice anormale. Examinarea digestivă prin radiografie cu substanță de contrast hidrosolubilă a fost utilă în precizarea nivelului obstrucției, în suspiciunea de microcolon, ileus meconial, stenoză intestinală sau boală Hirschsprung. S-a apreciat condiția că efectuarea acestei investigații nu trebuie să întârzie tratamentul chirurgical în cazurile instabile. Din punct de vedere medico-chirurgical, argumentele decisive pentru diagnostic au fost stabilite, așa ca persistența semnelor obstructive, progresia rapidă a distensiei abdominale, instabilitatea hemodinamică, suspiciunea de ischemie intestinală, perforație sau peritonită. În aceste situații, diagnosticul pozitiv a devenit un diagnostic clinico-imagistic de urgență, iar conduita a fost orientată spre stabilizare, antibioterapie, decompresie digestivă și intervenție chirurgicală precoce.

Concluzii. Diagnosticul pozitiv al afecțiunilor congenitale intestinale la copilul prematur necesită o abordare activă, rapidă și multidisciplinară, diferențierea precoce dintre o afecțiune anatomică obstructivă și patologie funcțională sau infecțioasă neonatală. Prematuritatea reduce specificitatea manifestărilor clinice și crește riscul de evoluție severă, ceea ce justifică prag diagnostic scăzut și utilizarea precoce a imagisticii. Asocierea dintre semnele obstructive, modificările imagistice și decompensarea clinică necesită consult chirurgical precoce, cu conduită medico-chirurgicală individualizată, pentru reducerea riscului de ischemie, perforație, peritonită, sepsis și optimizarea evoluției postoperatorii.

Cuvinte-cheie: *prematur, afecțiuni congenitale intestinale, obstrucție intestinală neonatală, chirurgie neonatală, imagistică abdominală.*

HETEROGENITATE TUMORALĂ ȘI RĂSPUNS TERAPEUTIC ÎN TUMORA WILMS BILATERALĂ

Elena Cojocaru^{1,2}, Laura Mihaela Trandafir^{1,2}, Elena Țarcă^{1,2}

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

² Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România

Introducere: Nefroblastomul reprezintă cea mai frecventă tumoră renală malignă a copilului, iar afectarea bilaterală, încadrată ca stadiu V, constituie o situație rară, cu implicații terapeutice și prognostice particulare. În aceste cazuri, heterogenitatea tumorală, necesitatea conservării parenchimului renal și variabilitatea răspunsului la chimioterapia preoperatorie complică atât conduita clinică, cât și interpretarea anatomopatologică. Examinarea comparativă a materialului bioptic inițial și a pieselor postchimioterapie permite evaluarea dinamicii morfologice și identificarea componentelor tumorale viabile restante.

Materiale și metode: Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 3 ani, diagnosticată cu nefroblastom bilateral. Diagnosticul inițial a fost stabilit pe biopsie renală, urmată de tratament chimioterapic conform protocolului. Ulterior, piesa chirurgicală a fost evaluată histopatologic prin colorație uzuală hematoxină-eozină și printr-un panel imunohistochimic orientat către confirmarea diferențierii nefroblastice și excluderea altor tumori renale pediatrice cu aspect arhitectural suprapus.

Rezultate: Biopsia inițială a evidențiat o tumoră Wilms cu aspect clasic trifazic, alcătuită din componente blastemală, epitelială și stromală. După chimioterapie, răspunsul terapeutic a fost suboptimal, cu persistența de țesut tumoral viabil. Specimenul posttratament a demonstrat o modificare importantă a profilului morfologic, cu predominanța unui model bifazic epitelial–blastemal. Componenta epitelială a inclus structuri tubulare, formațiuni glomeruloide abortive și arii papilare. Componenta blastemală a persistat sub formă de plaje celulare primitive, cu densitate crescută. Au fost identificate rare focare de anaplazie atât în aria epitelială, cât și în cea blastemală. Stroma a fost reprezentată prin benzi fibroase groase, compatibile cu remaniere postterapeutică, iar necroza tumorală nu a fost evidențiată. Arhitectura papilară a ridicat problema diagnosticului diferențial cu carcinomul renal papilar. Imunohistochimia a susținut diagnosticul de nefroblastom rezidual: WT1 a fost exprimat în componentele epitelială și blastemală, inclusiv în ariile papilare, AE1/AE3 a confirmat diferențierea epitelială, vimentina a prezentat expresie variabilă în componentele tumorale, iar CD56 a fost pozitiv în componenta epitelială.

Concluzii: Cazul evidențiază modificările morfologice semnificative care pot apărea într-un nefroblastom bilateral după chimioterapie, mai ales în contextul unui răspuns incomplet. Predominanța epitelial–blastemală, apariția arhitecturii papilare și persistența unor focare rare de anaplazie impun o reevaluare histopatologică atentă a tumorii reziduale. Corelarea morfologiei cu imunohistochimia este esențială pentru confirmarea tumorii Wilms viabile restante, excluderea mimetismelor diagnostice și documentarea corectă a răspunsului terapeutic.

Cuvinte-cheie: nefroblastom bilateral; tumoră Wilms; chimioterapie preoperatorie; boală reziduală; arhitectură papilară; imunohistochimie.

DUPLICARE PIELO-URETERALĂ ASOCIATĂ CU HIDRONEFROZĂ OBSTRUCTIVĂ ȘI HIPOPLAZIE URETERALĂ SEVERĂ LA UN COPIL DE 1 AN: PREZENTARE DE CAZ ȘI CORELAȚIE CLINICO-MORFOLOGICĂ

**Bernic Jana^{1,2,4}, Roller Victor^{1,2,4}, Petrovici Vergil^{2,3,4}, Ciuntu Angela⁵, Bernic
Valentin⁶, Fălceanu Valeria^{1,2}, Gudumac Eva^{1,2,4}, Ionescu Sebastian⁷**

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, IP
USMF „Nicolae Testemițanu”, ²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie
pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ³Catedra de
Patologie, disciplina Anatomie patologică,

⁴IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP de Chirurgie Pediatrică academician
„Natalia Gheorghiu”; ⁵Serviciul Anatomie patologică Pediatrică,

⁵IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,
Departamentul de Pediatrie,

⁶Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România,

⁷Membru de Onoare al Academiei de Științe a Moldovei, Membru de onoare al
Academiei Oamenilor de Știință din România, dr.hab.med., prof.univ., Disciplină
chirurgie și ortopedie pediatrică, UMF „Carol Davila”, Clinica chirurgie și ortopedie
pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S.Curie”, București, România.

Rezumat. Duplicarea sistemului pieloureteral reprezintă cea mai frecventă
anomalie congenitală a tractului urinar superior, având câteva trăsături distincte care le
diferențiază sub aspect al abordării terapeutice față de alte afecțiuni malformative ale
rinichilor, iar asocierea acestora cu hipoplazia severă a unuia dintre uretere cât și
asocierea hidronefrozei obstruative constituie o situație clinică rară.

Acest studiu își propune să analizeze rezultatele diagnosticului și tratamentului a
unui caz clinic, a unui copil în vârstă de 1 an diagnosticat cu duplicare pieloureterală
dreaptă, hidronefroză severă a sistemului colector inferior și hipoplazie marcată a
ureterului aferent. Evaluarea clinică, imagistică, explorarea intraoperatorie și examenul
histopatologic au permis determinarea diagnosticului de anomalie de rinichi, stabilirea
unei strategii chirurgicale reconstructive individualizate.

Examenul histologic a evidențiat modificări cronice obstruative caracterizate prin
fibroscleroză parietală, cât și a confirmat o hipoplazie musculară și remodelare fibroasă
a segmentului pieloureteral rezecat. Cazul dat subliniază importanța diagnosticului
precoce și al abordării multidisciplinare în conservarea funcției rinichiului la copil.

Cuvinte-cheie: duplicare pieloureterală, hidronefroză, hipoplazie ureterală, copil,
Anderson-Hynes, anatomie patologică.

PYELOURETERAL DUPLICATION ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE HYDRONEPHROSIS AND SEVERE URETERAL HYPOPLASIA IN A 1-YEAR-OLD CHILD: A CASE REPORT AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL CORRELATION

Abstract. Duplication of the pyeloureteral system is the most common congenital anomaly of the upper urinary tract, with several distinctive features that set it apart from other renal malformations in terms of therapeutic approach, and its association with severe hypoplasia of one of the ureters as well as obstructive hydronephrosis constitutes a rare clinical situation. This study aims to analyze the results of the diagnosis and treatment of a clinical case involving a 1-year-old child diagnosed with right pyeloureteral duplication, severe hydronephrosis of the lower collecting system, and marked hypoplasia of the afferent ureter. Clinical evaluation, imaging, intraoperative exploration, and histopathological examination enabled the diagnosis of a renal anomaly and the development of a personalized reconstructive surgical strategy. Histological examination revealed chronic obstructive changes characterized by parietal fibrosclerosis and confirmed muscular hypoplasia and fibrous remodeling of the resected pyeloureteral segment. This case underscores the importance of early diagnosis and a multidisciplinary approach in preserving renal function in children.

Keywords: Pyeloureteral duplication, hydronephrosis, ureteral hypoplasia, child, Anderson-Hynes, pathological anatomy.

Keywords: Pyelo-ureteral duplication, hydronephrosis, urethral hypoplasia, child, Anderson-Hynes, pathological anatomy.

Introducere.

Anomaliile congenitale ale rinichilor și căilor urinare (CAKUT) reprezintă una dintre principalele cauze ale bolii cronice de rinichi la copii, fiind responsabile pentru aproximativ 30–50% dintre pacienții care asociază boala cronică de rinichi pediatrică [1, 2]. Duplicarea sistemului reno-pieloureteral este o anomalie congenitală a tractului urinar superior, cu o incidență estimată între 0,7 și 4% din populație și cu predominarea la sexul feminin [3, 4]. Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, însă pot deveni clinic relevante prin asocierea obstrucției, refluxului vezico-ureteral, infecțiilor urinare recurente, cât și deteriorării progresive a funcției renale [4,5] .

Hipoplasia severă sau atreziile congenitale ureterale asociate unui sistem colector duplicat sunt excepțional de rare, literatura de specialitate limitându-se în principal la raportări izolate de cazuri și serii mici de pacienți [6,7]. Aceste anomalii pot genera obstrucții severe ale drenajului urinar, conducând la hidronefroză progresivă și la afectarea ireversibilă a parenchimului renal, atunci, când nu sunt diagnosticate și tratate precoce [7]. Patologia reno-urinară poate asocia frecvent anomalie ortopedică severă și

în scopul excluderii acestei patologii este indicată ecografia articulațiilor șoldului la vârsta de 4-6 săptămâni a copilului [8].

Material și metode. Actualitatea cazului prezentat este important atât din punct de vedere clinic, chirurgical cât și morfopatologic, datorită rarității asocierii malformative și valorii corelației multidisciplinare.

În acest context prezentăm un caz de duplicare pieloureterală a dispozitivului renoureteral de dreapta asociată cu hidronefroză severă și hipoplazie ureterală, cu corelație imagistică, chirurgicală și histopatologică.

Rezultate. Pacienta, la vârstă de 1 an, s-a internat în Secția de Urologie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „acad. Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului, pentru evaluarea și tratamentul unei anomalii congenitale a tractului urinar superior pe dreapta, o afecțiune suspectată deja în perioada prenatală.

Antecedentele Heredo-Colaterale: Copil de la a doua sarcină și a doua naștere. Prima sarcină s-a finalizat cu deces a fătului în perioada intrauterină la 40 săptămâni de gestație. Sarcina la a doilea copil a evoluat favorabil până la 38 săptămâni de gestație, nașterea fiind realizată prin operație cezariană. Greutatea la naștere a atestat o greutate de 3306 g, talia de 50 cm, iar scorul Apgar de 8 puncte.

Istoricul bolii. Afecțiunea dată a fost decelată prenatal, la un examen ecografic efectuat la 22 săptămâni de gestație. S-a evidențiat dilatarea sistemului pielocaliceal al rinichiului pe dreapta. Monitorizarea postnatală prin ecografie a confirmat persistența dilatației sistemului colector și creșterea discretă în dimensiuni a rinichiului pe dreapta. Pe parcursul primului an de viață, analizele sumarului urinei fiind repetate au prezentat valori normale, fără careva episoade documentate de infecție urinară activă, pe când hemoleucogramele efectuate periodic au decelat anemie moderată. Din antecedentele patologice personale reținem în anul 2025 un episod de pneumonie pe dreapta.

La evaluarea ecografiei efectuate în ambulatoriu la locul de trai, la vârsta de un an, s-au decelat semne sugestive pentru hidronefroză pe dreapta, motiv pentru care pacienta a fost îndrumată către un centru specializat (*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „academician Natalia Gheorghiu”*) pentru investigații suplimentare și stabilirea conduitei terapeutice.

Examenul clinic la internare. La internare, starea generală a pacientei era de gravitate medie. Tegumentele și mucoasele vizibile fiind discret palide. La auscultația pulmonară se percepea respirație aspră bilaterală, iar zgomotele cardiace erau diminuate în intensitate. Abdomenul de configurație normală, dar discret sensibil la palpare în regiunea suprapubiană și lombară dreaptă. Organele genitale externe feminine - dezvoltate corespunzător vârstei. Datele raportate de mamă indicau că micțiunile erau spontane, libere și nedureroase, iar tranzitul intestinal era prezent, cu un scaun pe zi.

Investigații de laborator: Investigațiile paraclinice efectuate au evidențiat următoarele: Hemoglobina – 115,00 (*interval de referință 119-132 g/l*); eritrocite – 3,65 (*interval de referință 4,0-4,4 x10 9/l*); neutrofile 82,00 (*interval de referință 28,1 – 51*

%), limfocite – 13,00 (*interval de referință 37-61 %*), în rest, ceilalți parametri din hemoleucogramă – în limitele normei.

Markerii biochimici în ser: magneziu – 1,00 (*0,70 – 0,95 mmol/l*); ureea serică – 4,20 (*interval de referință 1,79-6,43 mmol/l*); creatinina serică 41,00 (*interval de referință 15-41 nmol/l*). Celălalt bilanț biologic a fost în limite normale.

Imagistice: Ecografia sistemului urinar, a fost efectuată inițial la 10 zile de viață, a copilului și a indicat la rinichi pe dreapta 7,29 cm x 3,22 cm, parenchimul 1,08 cm, bazinetul 2 mm, omogen, rinichiul pe stânga 6,45cmx3,74cm, parenchimul 1,15cm. omogen. Sistemul calice – bazinet pe dreapta dilatat. Diagnostic ecografic Hidrocaliconefroză pe dreapta. Pieloectazie pe dreapta (fig. 1).

Ecografia (USG) sistemului reno-ureteral efectuată la 1 an și 3 luni a copilului a evidențiat rinichiul pe dreapta mărit în dimensiuni 76×29 mm, parenchimul renal cu grosimea de 8,6 mm și dilatarea sistemului colector, bazinetul - 17–19 mm și toate grupele caliceale fiind dilatate. Ureterul pe dreapta dilatat în porțiunea proximală până la 10 mm. Rinichiul pe stânga prezenta dimensiunile de 65×21 mm, parenchimul - 8 mm, bazinetul 2 mm. Vezica urinară fiind insuficient plină nu a permis o apreciere completă a patologiei (fig. 2).



Fig.1. Hidrocaliconefroză pe dreapta. Pieloectazie

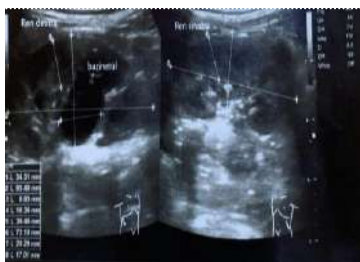


Fig. 2. Hidronefroză a rinichiului pe dreapta.

Examenul prin urografia intravenoasă a decelat la nivelul rinichiului pe dreapta o anomalie congenitală de tip sistem colector dublu (fig.3). Se opacifiază două sisteme pielocaliceale distincte. Sistemul pielocaliceal aferent - polului inferior este exagerat dilatată (săgeată), prezentând hidronefroză/pielocaliectazie majoră. Ureterul care corespunde acestui sistem renal are dimensiuni filiforme, hipoplaziat, cu calibrul redus și drenaj deficitar. Sistemul pielocaliceal superior prezintă opacifiere și drenaj relativ conservat. Rinichiul pe stânga prezintă atât morfologie cât și funcție excretorie aparent păstrată. Vezica urinară este opacifiată omogen.

Pe baza predictorilor clinici, imagistici a fost stabilit diagnosticul de anomalie congenitală a sistemului reno-urinar, reprezentată prin duplicare pieloureterală a complexului reno-ureteral de dreapta asociată cu hidronefroză obstructivă a sistemului colector inferior și hipoplazie severă a ureterului aferent. Cistografia micțională nu a înregistrat reflux vezico-ureteral, prezentând contur regulat al vezicii urinare.

Intervenția chirurgicală. S-a intervenit chirurgical. Pacientul a fost anesteziat și intubat. S-a poziționat în decubit lateral stâng.

După prelucrarea antisepctică a câmpului operator și izolarea acestuia cu câmpuri sterile, s-a efectuat lombotomia pe dreapta conform protocolului s-a pătruns în spațiul retroperitoneal, intraoperator s-a constatat un sistem pieloureteral duplicat cu prezența a două uretere distincte care confesează la aproximativ 1 cm distal de bazinet. Ureterul aferent sistemului colector inferior prezenta hipoplazie severă, cu diametrul de aproximativ 0,2 cm, în timp ce ureterul sistemului superior este bine dezvoltat, cu diametrul de aproximativ 0,5 cm (fig. 4). Bazinetul sistemului inferior era marcat dilatată. Țesuturile



Fig.3. Duplicare completă a sistemului pielocaliceal drept- hidronefroză marcantă a sistemului colector și hipoplazia ureterală dreaptă cu semne de obstrucție cronică



Fig.4. Aspect intraoperator: Abord lombar drept. Ureterul aferent polului inferior hipoplazic, filiform.

peripelvice și periureterale prezintau modificări fibroase discrete secundare stazei urinare.

S-a practicat consiliu intraoperator. În acest context, s-a decis excluderea din circuit a ureterului hipoplaziat și efectuarea unei plastii reconstructive a joncțiunii pieloureterale după procedeul Anderson–Hynes, utilizând ureterul sistemului superior renal pentru restabilirea drenajului urinar. Au fost montate stenturi temporare. S-au făcut controlul hemostazei. S-a drenat spațiul reteroperitoneal cu o lamă de cauciuc. S-a închis plaga prin rafe în planuri anatomice, s-a practicat sutura intradermală. A urmat poziționarea pacientului pe spate. Pacientul a fost extubat imediat postoperator, încă în sala de operație. Evoluția postoperatorie a fost simplă. Tuburile de dren au fost extrase în ziua a 8 și a 10 postoperator.

Specimenul anatomochirurgical (pelvioureteral inferior, malformat/înlăturat) sa expedit la examenul histologic. Examenul histopatologic în teste convenționale: hematoxilină-eozină (H&E) și selectiv prin metoda histochimică Van Gieson (VG) a evidențiat paternul displazic vicios a segmentului pelvioureteral.

Piesa anatomo-chirurgicală este reprezentată de segmentul pieto-ureteral examinată histologic (fig. 5–8) evidențiază modificări structurale marcate ale peretelui bazinetului și ureterului în regiunea joncțiunii pieto-ureterale. Se constată remodelare fibrosclerotică extensivă, caracterizată prin fibroză accentuată a corionului și a stratului subepitelial, predominant la nivelul joncțiunii și de-a lungul segmentului ureteral.

Mucoasa urotelială este neuniform conservată, cu zone de applatizare și focare discrete de hiperplazie reactivă. La nivelul joncțiunii pieto-ureterale se observă pliuri mucoase accentuate, iar lumenul ureteral prezintă îngustare progresivă distală. În lumen se identifică acumulări de celule uroteliale descumate și detritus celular (fig. 5). Distal, lumenul devine filiform, ulterior terminându-se în orb, fără continuitate anatomică evidentă.

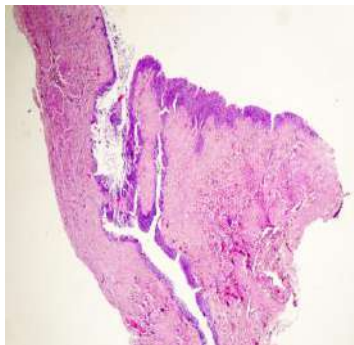


Fig.5.Zona pieto-ureterală predominantă de componenta fibroasă. Colorație H-Ex40

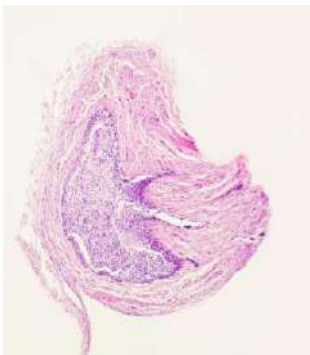


Fig.6.Acumulări de epitelii decsuate și detritus celular epitelial. Colorație H-Ex100

Tunica musculară este neuniform dezvoltată, cu hipoplazie și dezorganizare focală a fasciculelor musculare netede, care alternează cu arii extinse de fibroscleroză. În anumite sectoare, peretele este constituit aproape exclusiv din țesut conjunctiv fibros matur (fig 6), cu reducerea marcată a componentei musculare. Vasele sanguine prezintă abscreță îngroșare parietală și modificări reactive cronice nespecifice.

În porțiunea distală, corespunzătoare zonei de obliterare, lumenul devine absent până la nivelul liniei de rezecție. La acest nivel, tunica musculară prezintă dezorganizare severă a fasciculelor musculare netede, cu orientare anarhică, fragmentare și separare prin benzi de țesut fibros matur. Se observă doar resturi izolate de fibre musculare netede atrofile inele hipertrofiate înglobate dispersate în stroma fibroasă. Uroteliul este absent sau reprezentat exclusiv prin vestigii focale, fără constituirea unui lumen identificabil (fig. 7).

Este de menționat că în materialul examinat histologic nu s-au decelat modificări inflamatorii active precum și necroză, leziuni displazice sau proliferări tumorale. Conform datelor histopatologice, aspectul general al preparatelor este dominat de fibroză matură circumferențiară, cu substituirea progresivă și dezorganizarea structurilor musculare ale peretelui ureteral.

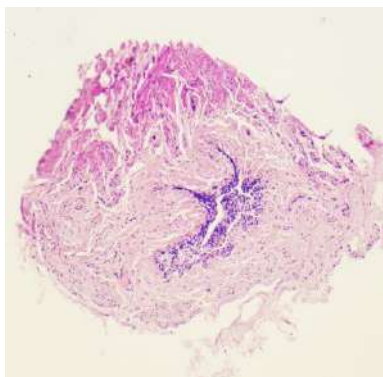


Fig.7.Zona distală a segmentului ureteral distal. Colorație H-Ex100

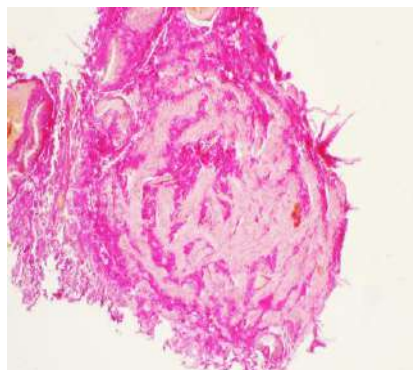


Fig.8.Zona obliterativa a segmentului ureteral distal. Colorație VGx200

Colorația specială Van Gieson (fig.8) evidențiază expansiunea marcată a componentei fibro-colagene parietale și remodelarea scleroasă extensivă a peretelui pielo-ureteral, cu predominanța netă a țesutului conjunctiv asupra componentei musculare.

Analizând cu atenție rezultatele studiului dat am ajuns la următoarea concluzie: Atrezie congenitală segmentară a ureterului distal, caracterizată prin obliterarea

completă a lumenului, fibroză murală marcată și hipoplazie/dezorganizare a tunicii musculare netede. Modificări fibro-sclerotice extinse la nivelul joncțiunii pielo-ureterale.

Discuții.

Datele din literatură atrag atenția asupra dificultăților majore de diagnostic și tratament al afecțiunilor malformative date. În cazul prezentat depistarea prenatală prin ecografia uterului gravid a implicat consilierea familiei, alegerea tacticii nașterii, cât și a direcționat algoritmul dat – investigarea ținută ale afecțiunilor malformative date. În studiul dat am trecut în revistă diverse tehnici de diagnostic și tratament al afecțiunilor malformative, oprindu-ne asupra tehnicilor moderne cu rezultate mult mai bune.

În acest sens duplicarea sistemului pielo-ureteral reprezintă una dintre cele mai frecvente anomalii congenitale ale tractului urinar superior, fiind raportată la aproximativ 0,7–4% din populație, cu predominanță la sexul feminin și afectare unilaterală în majoritatea cazurilor [9,10]. Deși multe cazuri rămân asimptomatice, asocierea lor cu obstrucții, reflux vezico-ureteral, ureterocel sau infecții urinare poate conduce la afectarea progresivă a funcției renale [11, 12].

Particularitatea cazului prezent constă în asocierea unui sistem colector duplicat cu hipoplazie severă și atrezie distală a ureterului aferent sistemului inferior. Această combinație este rar descrisă în literatura de specialitate, majoritatea publicațiilor fiind limitate la prezentări izolate de caz [13, 14]. Obstrucția congenitală rezultată a determinat dezvoltarea unei hidronefroze importante, identificată încă din perioada prenatală și confirmată ulterior prin investigații imagistice și explorare chirurgicală.

Din punct de vedere embriologic, anomalia poate fi explicată prin dezvoltarea anormală a mugurelui ureteral și perturbarea interacțiunilor dintre acesta și blastemul metanefrogen. Conform teoriei lui Mackie și Stephens, modificările de poziție și ramificare ale mugurelui ureteral pot genera multiple variante de duplicare și anomalii obstructive asociate [14]. În cazul prezent, examenul histopatologic a evidențiat hipoplazie musculară severă, dezorganizare a fasciculelor musculare netede și fibroză murală extensivă, modificări compatibile cu o anomalie congenitală de dezvoltare și nu cu o stenoză dobândită. Examenul histopatologic a avut o valoare deosebită prin demonstrarea obliterării complete a lumenului ureteral distal și prin excluderea unui proces inflamator activ sau a altor cauze secundare obstrucției. Modificările decelate corespund și altor descrieri morfologice raportate în cazurile de atrezie ureterală congenitală, caracterizate prin substituirea progresivă a stratului muscular de către țesut conjunctiv fibros matur și lipsa continuității lumenului [15].

Menționam, că importanța clinică a cazului derivă și din posibilitatea stabilirii diagnosticului încă din perioada prenatală. Screeningul ecografic fetal permite identificarea precoce a hidronefrozei și orientarea ulterioară a managementului postnatal, contribuind la prevenirea deteriorării ireversibile a parenchimului renal [16]. În plus, corelația dintre datele imagistice, constatările operatorii și examenul histopatologic oferă o documentare completă a mecanismului obstructiv și justifică

conduita reconstructivă adoptată. Anomaliile congenitale ale tractului urinar (CAKUT – Congenital Anomalies of the Kidney and Utrinary Tract), includ un spectru larg de afecțiuni structurale, care se instalează în perioada embrionară și fetală timpurie, afectând rinichii, ureterele, vezica urinară și uretra [17]. Chiar dacă pot fi asimptomatice la naștere, anomaliile congenitale ale tractului urinar (CAKUT) pot evalua spre afectarea renală severă în lipsa unui diagnostic și a unui tratament precoce [18, 19]. Un rinichi dedublat este definit ca o unitate renală formată din două sisteme pilvio-caliceale și este una dintre anomaliile congenitale comune ale tractului urinar. Duplicarea ureterală a fost raportată unul la 125 cazuri din seria de autopsii [12].

În cazul duplicării pieloureterale rinichiul pe stânga și dreapta sunt afectați în egală măsură. Afectarea bilaterală este înregistrată într-un interval de aproximativ de 20 % până la 40 % dintre persoane afectate. Studiile indică, că fetele sunt afectate de două ori mai frecvent ca băieții [19, 20]. Majoritatea cazurilor de duplicare pielo-ureterală decurg asimptomatic. Cazurile simptomatice se manifestă în complicații și în anomalii asociate [21]. Duplicarea pielo-ureterală este una din cele mai frecvente anomalii congenitale a sistemului urinar [22]. Academia Americană de Pediatrie a propus mai multe clasificări pentru această patologie, deoarece duplicarea pieloureterală poate apărea într-o diversă varietate.

În cazuri rare de duplicare ureterală inversă în „Y” cele două uretere se unesc înainte de a intra în rinichi [23]. Deși majoritatea cazurilor implică un sistem duplex simplu, au fost descrise până la șase uretere multiple independente. Duplicarea pielo-ureterală completă prezintă două grupuri pielo-caliceale, formate din doi muguri ureterici, care provin din canalul mezonefric, are două sisteme pelvicaliceale separate și două uretere.

Aceste uretere fuzionează separat cu blastemul renal în curs de dezvoltare, rezultând două sisteme excretoare separate ale rinichiului. În cazul ureterului dedublat (bifid), deci în cazul conexiunii ambelor uretere la diferit nivel, până la implantarea lor în vezica urinară printr-un singur ureter se apreciază o contracție asinhronică a ureterului care este principal.

În disfuncția ostiului ureteral se produce o mișcare pendulară a fluxului de urină dintr-un ureter în celălalt, ce conduce la dereglarea evacuării urinei cu dilatarea sistemului cavităar renal, ceea ce și s-a înregistrat în cazul prezentat de noi- hidronefroză a pielonului renal inferior pe dreapta.

Diagnosticul rinichiului dedublat în cazul prezentat de noi a fost apreciat în baza urografiei intravenoase, a ciostoscopiei, care a indicat după datele urografiei rinichi dublu pe dreapta, cu hidronefroză a pielonului renal inferior pe dreapta și la cistoscopie s-a apreciat un singur ostium ureteral pe dreapta, ceea ce și a confirmat structura bifidă a ureterului pe dreapta.

Bazinetul, care drenează pielonul renal superior în cadrul rinichiului dublu este hipoplaziat, morfologic nedevelopat, micșorat în dimensiuni și este reprezentat de un grup caliceal sau două grupe de calice nedevelopate, micșorate în dimensiuni, ce este confirmat la urografia intravenoasă în cazul prezentat.

Cea mai frecventă complicație în cadrul rinichiului dublu sau dedublat este pielonefrita, care poate afecta un pelon sau ambele pelloane renale. După datele literaturii, cel mai frecvent este afectat pelonul renal superior în cadrul rinichiului dublu.

Vârsta pacientului, complicațiile asociate reprezintă factori de risc suplimentari, care în anumite circumstanțe pot deveni hotărâtori [18].

Concluzie.

1. Duplicarea sistemului pieloureteral asociată cu hipoplazie și atrezie segmentară ureterală reprezintă o anomalie congenitală rară a tractului urinar superior și cu un potențial obstructiv semnificativ.

2. Hidronefroza severă a sistemului colector inferior a fost rezultatul dezvoltării defectuoase a ureterului aferent, cu obliterarea progresivă a lumenului și alterarea drenajului urinar.

3. Tabloul clinic modificat la asocierea complicațiilor face dificil diagnosticul precoce și întârzie tratamentul chirurgical.

4. Tratamentul este exclusiv chirurgical și necesită rezolvarea complicațiilor asociate, în cazul dat a obstrucției, modificărilor fibrotice.

5. Menționăm, că în cazul dat modificările morfopatologice locale nu au decelat un proces inflamator major. Este demonstrat, că modificările morfologice locale induse de procesul inflamator în afecțiunile malformative în rinichi fac de multe ori imposibil de recunoscut leziunea celulară, sau dacă aceasta poate fi recunoscută, rezolvarea ei este dificilă și nesigură.

6. Examenul histopatologic a confirmat caracterul congenital al leziunii, evidențiind fibroscleroză murală extensivă, hipoplazie și dezorganizare a tunicii musculare netede, asociate cu atrezie ureterală distală.

7. Corelația dintre datele prenatale, investigațiile imagistice, constatările intraoperatorii și examenul morfologic este esențială pentru diagnosticul corect, alegerea tratamentului reconstructiv și conservarea funcției renale la copil.

Bibliografie

1. Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, St Geme JW. Philadelphia: Elsevier; 2023.
2. Pediatric Nephrology. 8th ed. Berlin: Springer; 2016.
3. Privett JT, Jeans WD, Roylance J. The incidence and importance of renal duplication. Clin Radiol. 1976;27:521-530.
4. Campbell-Walsh-Wein Urology. Philadelphia: Elsevier; 2021.
5. Society for Fetal Urology. Evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol. 2010;6:212-231.
6. Arena F, et al. Congenital ureteral atresia: case report and review of the literature. Pediatr Surg Int. 2003;19:654-656.
7. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. J Urol. 1975;114:274-280.

8. Moroz Petru, Sandrosean Iurie, Sandrosean Argentina. *Malformația luxantă a șoldului: Protocol Clinic Național (ediția II) PCN – 71*, p. Chișinău, 2024, p.6.
9. Clinical Pediatric Urology. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
10. Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, St Geme JW. Philadelphia: Elsevier; 2023.
11. Pediatric Nephrology. 8th ed. Berlin: Springer; 2016.
12. Privett JT, Jeans WD, Roylance J. The incidence and importance of renal duplication. Clin Radiol. 1976;27:521-530.
13. Campbell-Walsh-Wein Urology. Philadelphia: Elsevier; 2021.
14. Society for Fetal Urology. Evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol. 2010;6:212-231.
15. Arena F, et al. Congenital ureteral atresia: case report and review of the literature. Pediatr Surg Int. 2003;19:654-656.
16. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. J Urol. 1975;114:274-280.
17. Clinical Pediatric Urology. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
18. Gudumac E., Turcan A., Bernic J., Bocearova L., Ceban E., Roller V., Bernic V., Ciuntu A. Factorii de risc implicați în anomaliile congenitale renale și ale tractului urinar la copii. În: Akademos, Revistă de știință, inovare, cultură și artă. Chișinău, 2025, nr. 3 (78), pp. 66-73].
19. Nicolaou N., Renkema K.Y., Bongers E., Gi-Les, R.H., Knoers, N. Genetic, environmental, and epi-genetic factors involved in CAKUT. În: Nat.Rev. Nephrol. 2020, 16(6):311-323, DOI:10.1938/s41581-020-0254-0.
20. Bernic J., Roller V., Ciuntu A., Revenco A. Megaureterohidronefroza obstructivă la copii. În: Buletin de perinatology, 2020, 2(87), pp. 3-9.
21. Ciuntu A., Beniș S., Gavriluta V., Bernic J., Băluțel T., Postolache S. Evoluția refluxului vezico-ureteral spre Boala Cronică Renală. În: Materialele Conferinței: managementul interdisciplinar al copilului. Chișinău, Conferința științifică națională cu participare internațională bienală. Chișinău- Sibiu, 2022, ediția a 5-a, pp. 132-136.
22. Kozlov V., Schedl A. Duplex kidney formation: developmental mechanisms and genetic predisposition. Pub Med Central. 2020, 6:9:F1000. Faculty Rev-2. doi: [10.12688/f1000research.19826.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.19826.1).
23. Sevim Yener, Cemile Pehlivanlu, Zeliha Akis Yildiz, Huri T Ilce, Zekeriya Ice. Duplex kidney anomalies and associatec pathologies in children: a single – center reterospective review. 2022, Jun 9;14(6):e25777.doi:10.7759/cureus.25777.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL MINI-INVAZIV COMBINAT ÎNTR-UN CAZ DE TUMORĂ AL ILEONULUI.

Veaceslav Boian^{1,2}, Andrei Draganel^{1,2}, Igor Ambros¹

*1Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
USMF „Nicolae Testemițanu”.*

2IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Introducere. Pacienții cu malformații anorectale necesită monitorizare și evaluări periodice pe termen lung. Identificarea unor formațiuni de volum abdominale sau pelvine în cadrul investigațiilor imagistice constituie o provocare diagnostică, impunând un diagnostic diferențial extins între complicații postoperatorii tardive, anomalii congenitale asociate, precum și procese inflamatorii sau tumorale. Tuberculoza intestinală reprezintă o cauză excepțională de formațiune pseudotumorală la copii, însă trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al neoformațiunilor abdominale sau pelvine de etiologie neprecizată. Totodată, selectarea abordului chirurgical optim necesită o analiză atentă a particularităților clinice și imagistice ale fiecărui caz.

Scopul lucrării: prezentarea unui caz clinic rar de tuberculoză intestinală cu prezentare pseudotumorală la un pacient cu antecedente de corecție chirurgicală a malformației anorectale și evidențierea dificultăților de diagnostic diferențial, precum și a particularităților de alegere a tacticii chirurgicale.

Materiale și metode: În cursul monitorizării imagistice de rutină a unui pacient în vârstă de 4 ani, operat anterior pentru malformație anorectală și aflat în supraveghere pentru stenoză de neoanus tratată prin dilatări periodice, la examenul ultrasonografic a fost identificată o neoformațiune pelvină cu diametrul de aproximativ 3 cm, localizată retrovezical și anterorectal. Pentru precizarea caracteristicilor leziunii s-a efectuat imagistică prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) a bazinului, ce a confirmat prezența unei formațiuni de aproximativ 5×3×3 cm în bazinul mic, fără posibilitatea stabilirii certe a organului de origine. Diagnosticul diferențial preoperator a inclus chist mezenterial, limfangiom, duplicare intestinală și proces tumoral de origine mezenterială sau intestinală. Având în vedere caracterul neconcludent al investigațiilor imagistice, s-a decis efectuarea laparoscopiei diagnostice cu intenție terapeutică.

Rezultate: Explorarea laparoscopică a evidențiat că formațiunea nu avea origine mezenterică sau limfatică, ci provenea din peretele intestinului subțire. Din cauza imposibilității efectuării unei rezecții sigure pe cale minim-invazivă și a necesității evaluării complete a leziunii, s-a recurs la conversie. La minilaparotomie s-a identificat o formațiune de aproximativ 5×3×3 cm, dezvoltată din peretele ileonului, situată la circa 70 cm proximal de valva ileocecală. Leziunea nu determina obstrucția lumenului intestinal și nu au fost identificate adenopatii regionale semnificative macroscopic. S-a efectuat rezecția segmentară a ileonului în bloc cu formațiunea și anastomoză ileo-ileală termino-terminală. Totodată, a fost prelevat un ganglion limfatic regional pentru examen histopatologic. Examenul macroscopic al piesei operatorii a evidențiat o formațiune cavităară dezvoltată din peretele intestinal, cu conținut fluid brun-cafeniu și zone alternante de consistență dură și fluctuantă. Examinarea histopatologică a evidențiat un

proces inflamator cronic transmural al peretelui intestinal, cu particularități sugestive pentru etiologie micobacteriană (tuberculoză intestinală), fiind recomandate investigații suplimentare prin colorații speciale, corelare clinico-bacteriologică și consult fizio-pneumologic. Examenul ganglionului limfatic regional a evidențiat arhitectură ganglionară păstrată, hiperplazie reactivă foliculară și histiocitoză sinusală, aspect compatibil cu limfadenopatie reactivă nespecifică. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacientul fiind externat în ziua a 7-a postoperator.

Concluzii: Formațiunile pseudotumorale intestinale la copil reprezintă o provocare diagnostică majoră, în special la pacienții cu antecedente de malformații anorectale și intervenții chirurgicale. Patologia inflamatorie granulomatoasă de posibilă etiologie micobacteriană trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al formațiunilor abdominale sau pelvine de etiologie neclară, chiar și în absența manifestărilor clinice sugestive. Laparoscopia constituie o metodă valoroasă pentru evaluarea inițială a acestor cazuri, iar conversia trebuie privită ca o decizie strategică menită să asigure o rezecție sigură și completă. Examenul histopatologic rămâne esențial pentru stabilirea diagnosticului, iar identificarea modificărilor sugestive pentru etiologie micobacteriană impune investigații suplimentare și abord multidisciplinar. Particularitatea cazului constă în descoperirea incidentală a leziunii în cadrul monitorizării pe termen lung a unui pacient operat pentru malformație anorectală.

Cuvinte-cheie: tuberculoză intestinală, leziune pseudotumorală, malformație anorectală, laparoscopie.

COMBINED MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT IN A CASE OF ILEAL TUMOR.

Veaceslav Boian^{1,2}, Andrei Draganel^{1,2}, Igor Ambros¹

¹ Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology "Natalia Gheorghiu", Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

² Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Patients with anorectal malformations require long-term follow-up and periodic evaluations. The identification of abdominal or pelvic masses during imaging investigations represents a diagnostic challenge, requiring an extensive differential diagnosis that includes late postoperative complications, associated congenital anomalies, as well as inflammatory and neoplastic processes. Intestinal tuberculosis is an exceptionally rare cause of pseudotumoral lesions in children; however, it should be considered in the differential diagnosis of abdominal or pelvic masses of uncertain etiology. Furthermore, selecting the optimal surgical approach requires careful analysis of the clinical and imaging findings in each individual case.

Aim. To present a rare clinical case of intestinal tuberculosis with a pseudotumoral presentation in a patient with a history of surgical correction of an anorectal malformation and to highlight the challenges of differential diagnosis and surgical decision-making.

Materials and Methods. During routine imaging follow-up of a 4-year-old patient previously operated on for an anorectal malformation and monitored for neoanal stenosis requiring periodic dilatations, ultrasonography revealed a pelvic mass measuring approximately 3 cm in diameter, located retrovesically and anterior to the rectum. To further characterize the lesion, pelvic magnetic resonance imaging (MRI) was performed and confirmed the presence of a 5×3×3 cm mass within the pelvis, without allowing definitive identification of the organ of origin. The preoperative differential diagnosis included mesenteric cyst, lymphangioma, enteric duplication cyst, and mesenteric or intestinal neoplasm. Given the inconclusive imaging findings, diagnostic laparoscopy with therapeutic intent was undertaken.

Results. Laparoscopic exploration demonstrated that the lesion was neither mesenteric nor lymphatic in origin but arose from the wall of the small intestine. Due to the inability to safely perform complete resection through a minimally invasive approach and the need for thorough assessment of the lesion, conversion was required. Through a mini-laparotomy, a 5×3×3 cm mass originating from the ileal wall was identified approximately 70 cm proximal to the ileocecal valve. The lesion did not cause luminal obstruction, and no macroscopically significant regional lymphadenopathy was observed. Segmental ileal resection en bloc with the lesion was performed, followed by end-to-end ileoileal anastomosis. A regional lymph node was also harvested for histopathological examination. Gross pathological examination revealed a cavitary lesion arising from the intestinal wall, containing brownish fluid and exhibiting alternating firm and fluctuating areas. Histopathological analysis demonstrated chronic transmural inflammatory involvement of the intestinal wall with features suggestive of a mycobacterial etiology (intestinal tuberculosis), prompting recommendations for special staining techniques, clinicobacteriological correlation, and consultation with a pulmonology/tuberculosis specialist. Histological examination of the regional lymph node showed preserved nodal architecture, reactive follicular hyperplasia, and sinus histiocytosis, consistent with nonspecific reactive lymphadenopathy. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged on postoperative day seven.

Conclusions. Intestinal pseudotumoral lesions in children represent a major diagnostic challenge, particularly in patients with a history of anorectal malformations and previous abdominal surgery. Granulomatous inflammatory disease of possible mycobacterial origin should be included in the differential diagnosis of abdominal or pelvic masses of uncertain etiology, even in the absence of suggestive clinical manifestations. Laparoscopy is a valuable tool for the initial evaluation of such cases, while conversion should be regarded as a strategic decision aimed at ensuring safe and complete resection rather than as a failure of minimally invasive surgery. Histopathological examination remains essential for establishing the final diagnosis, and the identification of findings suggestive of mycobacterial disease warrants further investigations and a multidisciplinary approach. The uniqueness of this case lies in the incidental discovery of the lesion during long-term follow-up of a patient previously operated on for an anorectal malformation.

Keywords: *intestinal tuberculosis, pseudotumoral lesion, anorectal malformation, laparoscopy.*

FORMAȚIUNILE TUMORALE OVARIENE LA COPIL - ABORDARE DIAGNOSTICA SI TERAPEUTICA

***Elena Hanganu^{1,2}, Dana Ioana Luca², Paula Lungociu²,
Valentin Munteanu^{1,2}, Sofia Ioana Hanganu¹, Dina Al Namat-Rosca^{1,2}***

¹ Universitatea de Medicina si Farmacie „Grigore T Popa” Iași

*² Spitalul Clinic de Urgente pentru Copii „Sf. Maria”, Secția Clinica Chirurgie
Pediatria I*

Majoritatea formațiunilor tumorale pelvine la fete sunt de origine ovariana. In populația pediatrică spectrul formațiunilor tumorale ovariene variază de la chisturi funcționale simple la tumori maligne. Incidența, prezentarea clinică și distribuția histologică a acestora variază în funcție de grupele de vârstă. Neoplasmele ovariene sunt de regula tumori cu origine in celulele germinale sau pot fi tumori epiteliale respectiv de origine stromala.

Tumoriile cu celule germinale reprezintă majoritatea neoplasmelor ovariene in populația pediatrică. Teratomul matur este cea mai frecventa formațiune tumorală ovariana la fete și adolescente, în timp ce disgerminomul constituie cea mai frecventă malignitate ovariană la copil.

Manifestările clinice sunt adesea nespecifice si includ dureri abdominale, masă pelvină palpabilă, greață/vărsături și uneori modificări endocrine, cum ar fi anomalii menstruale, pubertate precoce și semne de virilizare.

În evaluarea diagnostica si abordarea terapeutica a formațiunilor tumorale ovariene la copii, scopul principal este de a determina caracteristicile de malignitate, deoarece abordul terapeutic pentru leziunile benigne și maligne este semnificativ diferit.

Principalul instrument imagistic pentru evaluarea formațiunilor tumorale ovariene este ecografia, care poate evalua dimensiunea, localizarea și caracteristicile maselor tumorale. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sau tomografia computerizată (CT) sau laparoscopia pot fi utilizate pentru o evaluare suplimentară dacă rezultatele ecografiei sunt neconcludente sau dacă se suspectează malignitate, în special la adolescente. Prezența componentelor solide, dimensiunile mari și aspectul heterogen la ecografie, imagistica prin rezonanță magnetică și tomografie computerizată indică un risc crescut de malignitate.

Evaluarea diagnostica serologica bazata pe markerii tumorali este indicata în special la adolescente pentru aprecierea riscului de malignitate, dar aceștia sunt mai puțin utili la vârsta mica. Se utilizează dozarea alfa-fetoproteinei, lactat dehidrogenazei, subunitatea beta a gonadotropinei corionice umane, antigenul CA 125 și inhibina. Deși indicați in explorare, nivelurile serice ale markerilor tumorali nu pot nici confirma, nici exclude malignitatea.

Formațiunile chistice ovariene funcționale, în special cele detectate antenatal se pot resorbi spontan fără intervenție. Intervenția chirurgicală este indicată în cazurile de formațiuni chistice mari simptomatice sau dacă există elemente de sugestive pentru

malignitate. Abordarea terapeutică actuală include în principal laparoscopia sau laparotomia cu preservarea țesutului ovarian. Complicațiile formațiunilor tumorale ovariene includ torsiunea, ruptura sau hemoragia situație în care acestea pot necesita intervenție chirurgicală în urgență.

Abordarea terapeutică a masei tumorale ovariene la vârsta pediatrică trebuie să aibă caracter curativ și, atunci când este posibil să se efectueze minim invaziv și cu preservarea țesutului ovarian. Paciente de vârstă pediatrică diagnosticate cu formațiuni tumorale ovariene trebuie tratate în centre specializate care permit abord multidisciplinar pentru a evita complicațiile, pentru un prognostic optim și pentru preservarea fertilității.

Autorii prezintă experiența abordării diagnostice a formațiunilor tumorale ovariene la copil și locul tratamentului minim invaziv în strategia terapeutică.

Cuvinte cheie: *tumori, ovar, marker, laparoscopia*

PERITONITELE BILIARE POSTOPERATORII – STRATEGIA CELOR MAI EFICIENTE MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Scutaru Rodica, Acad. Gudumac Eva, prof. Bernic Jana

*¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie
Pediatică „Natalia Gheorghiu”, Chișinău, Republica Moldova*

*²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de
Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Chișinău,
Republica Moldova*

Introducere. Peritonitele biliare postoperatorii reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale chirurgiei hepatobiliare și digestive la copil, fiind asociate cu morbiditate crescută, prelungirea duratei spitalizării și necesitatea intervențiilor repetate. Diagnosticul precoce rămâne dificil din cauza manifestărilor clinice nespecifice, în special în perioada postoperatorie imediată, când semnele de peritonită pot fi mascate de răspunsul inflamator postchirurgical. Alegerea unei strategii diagnostice și terapeutice optime este esențială pentru reducerea complicațiilor și îmbunătățirea prognosticului.

Materiale și metode. Au fost analizate datele din literatura de specialitate referitoare la peritonitele biliare postoperatorii la copii, cu accent pe metodele moderne de diagnostic și tratament. Au fost evaluate particularitățile clinice, investigațiile imagistice utilizate pentru identificarea scurgerilor biliare și opțiunile terapeutice disponibile, inclusiv metodele minim invazive și intervențiile chirurgicale convenționale.

Rezultate. Manifestările clinice predominante includ durerea abdominală persistentă, febra, distensia abdominală, sindromul inflamator sistemic și alterarea stării generale. Ecografia abdominală constituie metoda imagistică de primă intenție, permițând evidențierea colecțiilor lichidiene intraabdominale. Tomografia computerizată oferă informații suplimentare privind localizarea și extinderea colecțiilor, precum și prezența complicațiilor asociate. Scintigrafia hepatobiliară și colangiografia permit identificarea precisă a sursei fistulei biliare în cazurile selectate. Tratamentul depinde de severitatea tabloului clinic și de amploarea contaminării peritoneale. Drenajul percutanat ghidat imagistic reprezintă o opțiune eficientă pentru colecțiile localizate și la pacienții stabili hemodinamic. Reintervenția chirurgicală este indicată în cazurile de peritonită difuză, instabilitate hemodinamică sau eșec al tratamentului conservator și minim invaziv. Managementul multidisciplinar și monitorizarea atentă contribuie la reducerea complicațiilor și la îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.

Concluzii. Peritonitele biliare postoperatorii la copil constituie o provocare diagnostică și terapeutică majoră. Diagnosticul precoce bazat pe evaluarea clinică și utilizarea judicioasă a metodelor imagistice moderne permite instituirea rapidă a tratamentului adecvat. Strategia terapeutică trebuie individualizată, metodele minim invazive fiind preferate atunci când condițiile clinice permit, iar intervenția chirurgicală rămânând indispensabilă în formele severe sau complicate.

Cuvinte-cheie: *peritonită biliară postoperatorie, copil, scurgere biliară, diagnostic imagistic, drenaj percutanat, tratament chirurgical.*

POSTOPERATIVE BILIARY PERITONITIS – DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGES. STRATEGY OF THE MOST EFFECTIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS

Scutaru Rodica, Acad. Gudumac Eva, prof. Bernic Jana

¹Institute of Mother and Child, National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery “Natalia Gheorghiu”, Chișinău, Republic of Moldova

²Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology “Natalia Gheorghiu”, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Postoperative biliary peritonitis represents one of the most severe complications following hepatobiliary and gastrointestinal surgery in children. It is associated with significant morbidity, prolonged hospitalization, increased healthcare costs, and the need for repeated surgical interventions. Early diagnosis remains challenging because clinical manifestations are often nonspecific and may overlap with the normal postoperative inflammatory response. Therefore, timely recognition and appropriate management are crucial for improving patient outcomes and reducing postoperative complications.

Materials and Methods. A comprehensive review of the available literature on postoperative biliary peritonitis in pediatric patients was performed, focusing on current diagnostic approaches and therapeutic strategies. Clinical manifestations, laboratory findings, imaging modalities, and treatment options were analyzed. Particular attention was paid to minimally invasive techniques and their role in the management of biliary leaks and intra-abdominal collections.

Results. The most common clinical manifestations include persistent abdominal pain, fever, abdominal distension, signs of systemic inflammatory response, and deterioration of the patient's general condition. Laboratory investigations typically reveal leukocytosis and elevated inflammatory markers. Abdominal ultrasonography is considered the first-line imaging modality for detecting intra-abdominal fluid collections. Computed tomography provides additional information regarding the extent and localization of collections and associated complications. Hepatobiliary scintigraphy and cholangiographic techniques may be useful for accurately identifying the site of biliary leakage in selected cases. Therapeutic management depends on the severity of the clinical presentation and the extent of peritoneal contamination. Image-guided percutaneous drainage is an effective and minimally invasive option for localized collections in hemodynamically stable patients. Surgical reintervention remains necessary in cases of diffuse biliary peritonitis, hemodynamic instability, generalized sepsis, or failure of conservative and minimally invasive treatment. A multidisciplinary approach involving pediatric surgeons, radiologists, anesthesiologists, and intensive care specialists significantly improve treatment outcomes.

Conclusions. Postoperative biliary peritonitis in children remains a major diagnostic and therapeutic challenge. Early diagnosis based on careful clinical assessment and appropriate use of modern imaging techniques is essential for successful management. Individualized treatment strategies should be adopted according to the patient's clinical status and disease severity. Whenever feasible, minimally invasive procedures should be preferred, while surgical intervention remains the standard of care in severe or complicated cases. Early recognition and prompt treatment contribute to reduced morbidity and improved clinical outcomes.

Keywords: *postoperative biliary peritonitis, children, biliary leak, diagnostic imaging, percutaneous drainage, surgical treatment.*

REFERENCES

1. Gudumac E, Livșiț I, Bernic J, Pasicovschi T. Peritonita la copil: Protocol Clinic Național (PCN-405). Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2022.
2. Sabetay C, Zavate A, Ciobanu O, Cârstoiu E, Kamel J, Purcaru I, et al. The incidence of postoperative peritonitis in digestive surgery in children: clinical and therapeutic aspects. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017.
3. Cârțu D, Georgescu I, Nemeș R, Surlin V, Mărgăritescu D, Ciurea M, et al. Peritonitele biliare postoperatorii – dificultăți de diagnostic și tratament. *Chirurgia (București)*. 2006;101(2):169–173.
4. Gudumac E, Cojușneanu N, Andronic N. Problema enterostomelor în tratamentul complex al peritonitelor acute avansate la copii. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova*. 2008;5:52–58.
5. Moore TC, Cameron RB. Spontaneous perforation of the extrahepatic biliary tract in infancy and childhood: review of 77 operatively managed cases. *Pediatric Surgery International*. 1986;1:206–209.
6. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;180(1):101–125.
7. Asbun HJ, Rossi RL, Lowell JA, Munson JL. Bile leaks after hepatobiliary surgery: diagnosis and management. *Surgical Clinics of North America*. 1994;74(4):781–791.
8. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, Pitt HA, Campbell KA, Talamini MA, et al. Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s. *Ann Surg*. 2000;232(3):430–441.
9. Sicklick JK, Camp MS, Lillemoe KD, Melton GB, Yeo CJ, Campbell KA, et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*. 2005;241(5):786–795.
10. Drăghici L, Drăghici I, Ungureanu A, Copăescu C, Popescu M, Dragomirescu C. Laparoscopic surgery complications: postoperative peritonitis. *Journal of Medicine and Life*. 2012;5(3):288–296.
11. Jalbă A, Danci A, Ambros I. Managementul laparoscopic al litiazei biliare la copii. *Arta Medica*. 2019.
12. Țarcă E, Ciomaga I, Nistor N, Crișcov I, et al. Traumatismele organelor cavitare abdominale la copil, mecanisme de producere și principii de tratament. *Revista Română de Pediatrie*. 2019;68(2):111–115.
13. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1–76.
14. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. WSES guidelines for the management of bile duct injury and bile leak. *World Journal of Emergency Surgery*. 2021;16:30.
15. Gurghiș R, Malcova T, Gagauz I, Voizan M, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Managementul leziunilor iatrogene ale căilor biliare post-colecistectomia laparoscopică. *Arta Medica*. 2023.
16. Cosman C. Management of biliary injuries during cholecystectomies and remote complications after restoration of bile flow: retrospective study over 11 years. *Journal of Surgery*. 2024;20(2).
17. Bălănescu R, Moga A, Bălănescu L, Untaru M, Caragata R, Cîmpeanu P. Cholecystectomy in children: indications and timing. *Children*. 2025;12(8):1052.

TRAUMATISM VASCULAR FEMURAL COMPLEX LA COPIL: CONTROLUL HEMORAGIEI ȘI RECONSTRUCȚIA ARTERIALĂ CU GREFĂ AUTOLOGĂ VENOASĂ

*Alina Dănilă^{1,2}, Vladislav Buga³, Eva Gudumac^{1,2}, Olesia Țurcan¹, Elena Cojocaru¹,
Tatiana Pasicovschi^{1,2}, Ludmila Chiriac¹, Valeria Dănilă²*

1 IMSP Institutul Mamei și Copilului

2 IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

3 IMSP Spitalul Republican „Timofei Moșneaga”

Introducere. Traumatismele vasculare femurale la copil sunt rare, dar reprezintă urgențe chirurgicale majore prin riscul de hemoragie severă, șoc hipovolemic, ischemie acută a membrului inferior și afectare funcțională. Volumul circulant redus, calibrul vascular mic și tendința la spasm vascular impun diagnostic clinic rapid, resuscitare concomitentă și explorare chirurgicală fără întârziere atunci când se asociază hemoragie activă cu semne de hipoperfuzie distală.

Materiale și metode. Se prezintă cazul unui băiat de 10 ani, internat în stare critică după traumatism inghinal stâng produs prin cădere de pe bicicletă. La internare, copilul prezenta plagă mixtă prin tăiere-contuzie, hemoragie activă, tahicardie, hipotensiune arterială, extremități reci și absența clinică a pulsului distal la membrul inferior stâng. Au fost inițiate măsuri antișoc, acces venos periferic și central, monitorizare continuă și consult interdisciplinar. Instabilitatea hemodinamică și suspiciunea de leziune vasculară majoră au impus transferul imediat în sala de operație.

Rezultate. Revizia chirurgicală a plăgii inghinale stângi a evidențiat leziune venoasă la nivelul unui ram profund al venei femurale, cu hemoragie activă, controlată prin sutură vasculară. Explorarea axului arterial a identificat contuzia arterei femurale, asociată cu tromboză posttraumatică intraluminală. S-a efectuat arteriotomie longitudinală, trombectomie directă, evaluarea fluxului central și retrograd, urmată de reconstrucția segmentului arterial lezat prin plastică cu grefă autologă venoasă. După declampare, reconstrucția a devenit funcțională. Postoperator, pulsul pe artera tibială posterioară stângă a fost prezent, membrul inferior stâng a rămas cald, cu mișcări active, iar pulsoximetria la nivelul halucelui stâng a indicat valori de 98–99%, confirmând restabilirea perfuziei distale. Evoluția precoce a necesitat terapie intensivă, corecția anemiei posthemoragice, ajustarea anticoagulării și supravegherea hemostazei.

Concluzii. Asocierea hemoragiei active cu absența pulsului distal la copil constituie indicație pentru explorare operatorie urgentă. În cazul prezentat, sutura leziunii venoase, trombectomia și reconstrucția arterei femurale cu grefă autologă venoasă au permis controlul hemoragiei și restabilirea perfuziei membrului inferior. Managementul traumatismelor vasculare pediatrice complexe necesită colaborare rapidă între chirurgia pediatrică, chirurgia vasculară, ortopedia pediatrică și anestezie-terapie intensivă.

Cuvinte-cheie: traumatism vascular pediatric; artera femurală; vena femurală; șoc hemoragic; tromboză arterială posttraumatică; reconstrucție vasculară; grefă autologă venoasă.

COMPLEX FEMORAL VASCULAR TRAUMA IN A CHILD: HEMORRHAGE CONTROL AND ARTERIAL RECONSTRUCTION WITH AN AUTOLOGOUS VENOUS GRAFT

*Alina Dănilă^{1,2}, Vladislav Buga³, Eva Gudumac^{1,2}, Olesea Țurcan¹,
Elena Cojocaru¹, Tatiana Pasicovschi^{1,2}, Ludmila Chiriac¹, Valeria Dănilă²*

1 Mother and Child Institute

2 Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

3 Timofei Moșneaga Republican Clinical Hospital

Introduction. Femoral vascular trauma in children is uncommon but represents a major surgical emergency because of the risk of severe hemorrhage, hypovolemic shock, acute lower-limb ischemia and functional impairment. Reduced circulating blood volume, small vascular caliber and the tendency toward vasospasm require rapid clinical assessment, simultaneous resuscitation and prompt surgical exploration when active bleeding is associated with signs of distal hypoperfusion.

Materials and methods. We report the case of a 10-year-old boy admitted in critical condition after a left inguinal injury caused by a bicycle fall. On admission, the child presented with a mixed cutting-contusion wound, active bleeding, tachycardia, arterial hypotension, cold extremities and clinically absent distal pulse in the left lower limb. Antishock measures, peripheral and central venous access, continuous monitoring and interdisciplinary consultation were initiated. Hemodynamic instability and suspected major vascular injury required immediate transfer to the operating room.

Results. Surgical revision of the left inguinal wound revealed a venous injury involving a deep branch of the femoral vein, with active bleeding controlled by vascular suture. Exploration of the arterial axis identified femoral artery contusion associated with post-traumatic intraluminal thrombosis. Longitudinal arteriotomy, direct thrombectomy, assessment of central and retrograde blood flow, and reconstruction of the injured arterial segment using an autologous venous graft were performed. After declamping, the reconstruction became functional. Postoperatively, the left posterior tibial pulse was present, the left lower limb remained warm with active movements, and pulse oximetry at the left hallux showed values of 98–99%, confirming restoration of distal perfusion. Early postoperative care required intensive monitoring, correction of acute posthemorrhagic anemia, adjustment of anticoagulation and hemostatic surveillance.

Conclusions. Active bleeding associated with absent distal pulse in a child is an indication for urgent surgical exploration. In the presented case, venous suture, thrombectomy and femoral artery reconstruction with an autologous venous graft allowed hemorrhage control and restoration of lower-limb perfusion. Complex pediatric vascular trauma requires rapid collaboration between pediatric surgery, vascular surgery, pediatric orthopedics and anesthesia-intensive care.

Keywords: *pediatric vascular trauma; femoral artery; femoral vein; hemorrhagic shock; post-traumatic arterial thrombosis; vascular reconstruction; autologous venous graft.*

REPERE DE DIAGNOSIC ENDOSCOPIC SI PH-METRIE NICTEMERALA ALE REFLUXULUI GASTRO-ESOFAGIAN PATOLOGIC LA COPII

*Ianos Adam., Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"N. Testemițanu"*

*Consuela Adam, Catedra Histologie., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"N. Testemițanu"*

Rezumat

Diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic presupune o evaluare complexa a pacientului pediatric prin prelevarea detaliata a anamnesticalui cu interpretarea detaliata a manifestările clinice și utilizarea examenelor complementare explorative ale tractului digestiv superior (de ex. pH metria prelungita 24 ore, endoscopia tractului digestiv superior, manometria etc.). Actualmente, examenul pH metric prelungit al segmentului esogastric este considerat standardul de aur in diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic. De mentiont, ca pentru diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic complicat cu esofagita de reflux, endoscopia tractului digestiv superior este examenul de prima linie care permite obiectivizarea dereglarilor de motilitate, aprecierea prezentei unor defecte structurale ale jonctiunii eso-gastrice și cel mai important aprecierea leziunilor induse de refluatul gastric sau duodeno-gastral asupra mucoasei esofagiene.

Introducere

Refluxul gastro-esofagian reprezintă una dintre cele mai frecvente tulburări ale sistemului digestiv superior, având ca expresie clinică simptome esofagiene diverse. In populația de copii cu afecțiuni digestive RGE constituie 18-25% și poate fi fiziologic (barieră antireflux nefuncțională) sau patologic (mecanismele antireflux sunt incomplete). RGE patologic constituie o expresie clinică a bolii de reflux gastroesofagiene (BRGE) și acesta notiune poate fi utilizata la toate persoanele ce se supun riscului complicațiilor refluxului gastroesofagian s-au suportă modificări ale calității vieții condiționate de reflux.Esofagita de reflux este o complicație a RGE și presupune instalarea frecventă a leziunilor inflamatorii în mucoasa esofagiană.

Scopul. Explorarea diagnostica a refluxului gastro-esofagian patologic la copii prin utilizarea examenului endoscopic și pH-metriei gastro-esofagiene prelungite 24 ore, cu aprecierea particularitatilor variantei erozive sau non-erozive ale bolii de reflux gastro-esofagian.

Materiale și metode Diagnosticul de BRGE a fost stabilit la 41 copii prin examen asociat endoscopic și pH-metrie gastro-esofagiană prelungită 24 ore, dintre care varianta erozivă a BRGE a fost confirmată la 60,9%(25) din copii și varianta nonerozivă - 39,1%(16) copii. Vârsta medie a copiilor a constituit $7,78 \pm 0,68$ ani, raportul de gender fiind proporțional (b:f 51,3%:48,7%). Examenul pH metric prelungit timp 24 ore sa efectuat cu pH-metrul portabil «Гастрокан-24» în condiții de mobilitate deplină a

pacientului și activitate zilnică obișnuită. Explorarea endoscopică a tractului digestiv superior s-a efectuat cu endoscopul pediatric model Olympus GIF XQ20.

Rezultate. În urma efectuării unui studiu complex cu valorificarea examenului endoscopic și a pH-metriei gastro-esofagiene 24 ore, lotul de copii cu BRGE a fost repartizat în 2 subloturi, respectiv varianta endoscopic pozitivă 25 copii (60,9%) și non erozivă 16 copii (39,1%). În lotul de copii cu varianta non-erozivă a BRGE ponderea refluxului alcalin este 62,5% comparativ cu 37,5% pentru refluxul acid ($p < 0,05$), iar în lotul de copii cu esofagita de reflux frecvența lor este aproape egală (52% pentru refluxul acid și 48% refluxul alcalin). În dependență de gender băieții sunt mai predispuși de a avea un reflux acid atestat în 63,15% comparativ cu fetele 36,85%(p). Totodată, pentru refluxul alcalin raportul este inversat, ponderea pentru fete s-a constatat în 59,09% cazuri și 40,9% pentru băieți. Vizavi de prezența esofagitei se determină o repartizare 56% în randul băieților și 44 la fete.

Concluzii. Frecvența leziunilor erozive ale mucoasei esofagiene crește odată cu predominarea în refluatul gastro-esofagian al conținutului agresiv acid, iar refluatul alcalin favorizează inducerea variantei non erozive ale BRGE și necesitatea de explorare suplimentară prin pH-metrie prelungită a esofagului pentru confirmarea diagnosticului de RGEP.

Cuvinte cheie: reflux, pH metrie gastro-esofagiana, endoscopie, boala de reflux gastro-esofagiana

ENDOSCOPIC FINDINGS AND 24-HOUR ESOPHAGEAL PH MONITORING IN CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEAS

Ianos Adam,

Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu SUMPh

Consuela Adam

Department of Histology, Nicolae Testemițanu SUMPh

Abstract

The diagnosis of pathological gastroesophageal reflux (GER) requires a comprehensive evaluation of pediatric patients, including detailed medical history assessment, careful interpretation of clinical manifestations, and the use of complementary diagnostic investigations of the upper gastrointestinal tract, such as 24-hour esophageal pH monitoring, upper gastrointestinal endoscopy, and esophageal manometry. Currently, prolonged esophageal pH monitoring is considered the gold standard for the diagnosis of pathological gastroesophageal reflux. In cases complicated by reflux esophagitis, upper gastrointestinal endoscopy remains the first-line diagnostic modality, allowing objective assessment of motility disorders, identification of structural abnormalities at the esophagogastric junction, and evaluation of mucosal injury caused by gastric or duodeno-gastro-esophageal reflux.

Introduction. Gastroesophageal reflux (GER) is one of the most common disorders of the upper gastrointestinal tract and may present with a wide spectrum of esophageal symptoms. Among pediatric patients with digestive disorders, GER accounts for approximately 18–25% of cases and may be either physiological, resulting from an immature or transiently ineffective antireflux barrier, or pathological, when antireflux mechanisms are impaired. Pathological GER represents the clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD), a condition associated with an increased risk of reflux-related complications and impaired quality of life. Reflux esophagitis is a common complication of GERD and is characterized by inflammatory damage to esophageal mucosa.

Objective. To evaluate pathological gastroesophageal reflux in children using upper gastrointestinal endoscopy and 24-hour esophageal pH monitoring, with particular emphasis on the characteristics of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease.

Materials and Methods. A total of 41 children were diagnosed with GERD based on combined endoscopic examination and 24-hour esophageal pH monitoring. The erosive form of GERD was confirmed in 25 patients (60.9%), whereas the non-erosive form was identified in 16 patients (39.1%). The mean age of the study population was 7.78 ± 0.68 years. The gender distribution was balanced, with males accounting for 51.3% and females for 48.7% of participants. Twenty-four-hour pH monitoring was performed using the portable *Gastroscan-24* system under conditions of unrestricted mobility and normal daily activity. Upper gastrointestinal endoscopy was conducted using an Olympus GIF-XQ20 pediatric endoscope.

Results. Based on the combined endoscopic and 24-hour pH-monitoring findings, children with GERD were classified into two groups: an endoscopy-positive (erosive) GERD group comprising 25 patients (60.9%) and a non-erosive GERD group comprising 16 patients (39.1%). Among children with non-erosive GERD, alkaline reflux (duodeno-gastro-esophageal) predominated, accounting for 62.5% of cases, compared with 37.5% for acid reflux ($p < 0.05$). In contrast, among children with reflux esophagitis, the prevalence of acid and alkaline reflux was nearly equivalent, accounting for 52% and 48% of cases, respectively. Gender-specific analysis demonstrated that acid reflux was more frequently observed in boys (63.15%) than in girls (36.85%). Conversely, duodeno-gastro-esophageal reflux was more common among girls (59.09%) than boys (40.9%). The prevalence of reflux esophagitis was higher among boys, who accounted for 56% of cases, compared with 44% among girls.

Conclusions. The frequency of erosive esophageal mucosal lesions increases with the predominance of acidic gastroesophageal refluxate. In contrast, duodeno-gastro-esophageal reflux appears to be associated with the non-erosive form of GERD. These findings support the importance of prolonged esophageal pH monitoring as an additional diagnostic tool for confirming pathological gastroesophageal reflux, particularly in patients with non-erosive disease.

Keywords: *gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, GERD, esophageal pH monitoring, endoscopy, reflux esophagitis, pediatric gastroenterology.*

NEONATAL SCREENING FOR SEVERE T- AND B-CELL LYMPHOPENIA IN UKRAINE: 2022–2025 SUMMARY

*Oksana Boyarchuk¹, Halyna Makukh², Alla Volokha^{3,4},
Anastasiia Bondarenko^{5,6}, Nataliia Mytsyk⁷, Oksana Barvinska⁷,
Ivanna Shymanska², Yuliia Pohuliai⁸, Mykola Veropotvelyan⁸,
Anastasiia Havilei⁹, Marharyta Hurina⁹, Yaryna Romanyshyn⁹,
Maryna Trophymova¹¹, Iryna Hrabovska¹², Oksana Malko⁹, Tetiana Tsanko¹⁴,
Oksana Tykholaz⁹, Oleksandr Lysytsia¹⁶, Nataliia Samonenko¹¹
and Nataliia Olkhovych⁷*

1. Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
2. Department of Regional Center of Neonatal Screening, Lviv Regional Clinical Perinatal Centre, Lviv, Ukraine
3. Department of Pediatrics, Neonatology, Infectious Diseases, Immunology and Allergology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
4. Outpatient and Diagnostic Department, National Specialized Children's Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine
5. Department of Pediatrics, Immunology, Infectious and Rare Diseases, First European University, Kyiv, Ukraine
6. Department of Dermatology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
7. Center of Genetic Diagnostics and Cell Immunotherapy, National Specialized Children's Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine
8. Department of Neonatal Screening, Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics Named After P. M. Veropotvelyan, Kryvyi Rih, Ukraine
9. Laboratory of Molecular Diagnostics, Kharkiv Specialized Medical Genetics Center – Center for Rare (Orphan) Diseases, Kharkiv, Ukraine
10. Clinic of Pediatric Immunology and Rheumatology, Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine
11. Center of Orphan Diseases and Gene Therapy, National Specialized Children's Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine
12. Department of Pediatrics Oncohematology, Volyn Regional Territorial Mother and Child Health Care Center, Lutsk, Ukraine
13. Center for Oncohematology, Immunology and Metabolic Disorders, Rivne Regional Council Municipal Enterprise "Rivne Regional Children's Hospital", Rivne, Ukraine
14. Department of Oncohematology, Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Children's Hospital of the Transcarpathian Regional Council", Uzhhorod, Ukraine
15. Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Introduction: Severe combined immunodeficiency (SCID) and other forms of profound T- and B-cell lymphopenia are life-threatening disorders for which early detection and timely treatment are critical.

In October 2022, Ukraine implemented a nationwide newborn screening (NBS) program for SCID based on the T-cell receptor excision circle/kappa-deleting recombination excision circle/spinal muscular atrophy (TREC/KREC/SMA) assay, despite the challenges associated with the ongoing war.

This study aimed to assess the outcomes of the Ukrainian SCID NBS program, evaluate its performance, and discuss current challenges and future perspectives.

Methods: Data from newborns screened for SCID and related lymphopenias between October 2022 and December 2025 using the TREC/KREC/SMA assay were retrospectively analyzed. Follow-up investigations included lymphocyte immunophenotyping by flow cytometry, genetic testing, and evaluation of clinical outcomes in infants with positive TREC and/or KREC screening results.

Results: In total about 500,00 newborns were screened from October 2022 to the end of 2025. The overall referral rate was 0.01%, indicating a high screening efficiency.

Twenty-six with inborn errors of immunity were identified through NBS, including seven with SCID/leaky SCID and eleven with non-SCID disorders.

One patient with ZAP70 deficiency was not detected by screening because of normal T-cell counts.

The incidence of SCID/leaky SCID identified through NBS was 1 per 57,000 live births and increased to 1 per 49,800 live births when the initially missed case was included. These figures are consistent with those reported internationally.

All infants diagnosed with SCID/leaky SCID underwent hematopoietic stem cell transplantation, achieving an overall survival rate of 85.7%. Among non-SCID T-cell lymphopenias, Nijmegen breakage syndrome was the most frequently identified syndromic condition (three cases). In addition, the incorporation of KREC analysis enabled the first detection in Ukraine of B-cell lymphopenia associated with pathogenic variants in the IGLL1 gene.

Conclusions: The Ukrainian nationwide NBS program has proven to be an effective tool for the early detection of SCID, demonstrating high sensitivity and specificity, a very low referral rate, and favorable clinical outcomes among affected infants.

The inclusion of KREC testing further expanded the program's diagnostic capabilities by enabling the identification of clinically significant B-cell lymphopenias.

Key words: TREC/KREC/SMA, newborn screening, immunodeficiency

RARE DISEASES IN THE ERA OF PERSONALIZED MEDICINE: FROM PAST CHALLENGES TO THE FUTURE OF MEDICINE

Natalia Uşurelu¹, Alina Nicolescu², Daniela Blăniță¹, Chiril Boiciuc¹,
Dan-Cristian Uşurelu^{1,3}, Iulia Coliban¹, Doina Secu¹, Victoria Sacară,
Isabela Tarcomnicu⁴, Andreea Cunița-Tutulan⁴,
Călin Deleanu², Sergiu Gladun¹

1. *Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*
2. *"Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry of Romanian Academy, Iasi, Romania*
3. *"Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*
4. *Cytogenomic Medical Laboratory, București, Romania*

Introduction. Rare diseases are generally chronic conditions that often lead to long-term disability and, in many cases, may be life-threatening. To date, approximately 6,000-8,000 distinct rare diseases have been identified worldwide, collectively affecting an estimated 6–8% of the global population, corresponding to more than 300 million individuals. According to the definition adopted by the European Union and established in Article 3 of the Council Recommendation, a rare disease is a condition affecting no more than 5 individuals per 10,000 inhabitants or 1 to 2,000 people (1-5).

Epidemiological data from the European Union indicate that approximately one in every seventeen people will develop a rare disease during their lifetime, representing between 3.5% and 5.9% of the world's population. Moreover, the number of recognized rare diseases continues to increase, with approximately five new conditions being described in the medical literature each week. Given their cumulative prevalence and substantial impact on patients, families, healthcare systems, and society, rare diseases represent a major public health challenge. This reality underscores the widely acknowledged statement that although individual rare diseases are uncommon, the overall number of people living with a rare disease is considerable (1,2,3,4,9).

The onset of rare diseases is highly variable and may occur at any stage of life, ranging from the prenatal period and birth to childhood or adulthood. Many rare disorders manifest early in life and are associated with significant morbidity and mortality. Epidemiological data indicate that approximately one-third of children affected by severe rare diseases die before reaching one year of age, often as a result of sudden and unexpected complications, while another third do not survive beyond the age of five years. Furthermore, rare diseases frequently impose a substantial burden on patients and their families, with nearly 65% of cases resulting in disabilities that significantly impair quality of life. In the most severe forms, loss of functional independence may occur, and complete dependence on caregivers has been reported in approximately 9% of affected individuals. These findings highlight the profound clinical, social, and economic impact of rare diseases throughout the lifespan (6,7,8).

Over the past decades, the diagnostic landscape of rare diseases has undergone a profound transformation. Historically, diagnosis relied primarily on clinical observation, biochemical investigations, and, in selected cases, enzymatic assays. This conventional approach was often time-consuming, frequently resulting in prolonged diagnostic delays and uncertainty for patients and their families. The advent of genomic technologies has fundamentally changed this paradigm by enabling the identification of disease-causing variants at the molecular level (10, 11). The introduction of whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS) has significantly improved diagnostic accuracy and expanded the understanding of the genetic basis of rare diseases. These technologies facilitate the detection of pathogenic variants, including those that may remain undetected through traditional diagnostic methods. As a result, many patients who previously remained undiagnosed are now able to receive a definitive molecular diagnosis. In parallel, advances in biomarker discovery and molecular profiling have contributed to a more comprehensive characterization of rare diseases, allowing for patient stratification based on genetic and molecular features. This transition from a “one-size-fits-all” approach to precision medicine has enabled clinicians to tailor diagnostic and therapeutic strategies to individual patient needs. The central principle of personalized medicine—providing the right treatment to the right patient at the right time—has become increasingly achievable through the integration of genomic data into clinical practice (11).

The aim of this work is to highlight the advantages of modern genetic investigation techniques in the diagnosis of rare diseases and to underline their diagnostic performance with the conventional approaches used several decades ago. Particular emphasis is placed on the impact of advances in genomic technologies, including next-generation screening and sequencing and whole-genome sequencing, on diagnostic accuracy, early disease detection, and the implementation of personalized therapeutic strategies. Furthermore, the study explores how these innovations have transformed the clinical management of rare diseases, reducing diagnostic delays and improving patient outcomes.

Materials and Methods. Patients with clinical manifestations raising suspicion of a rare disease, as well as individuals with a positive family history of hereditary rare disorders, were referred for comprehensive evaluation to the Laboratory for the Prevention of Hereditary Pathologies and the Laboratory of Human Molecular Genetics within the Center for Reproductive Health and Medical Genetics of the Institute of Mother and Child (IMC). The diagnostic framework relied on the early identification of distinctive clinical phenotypes, followed by a structured and sequential investigative approach progressing from initial screening procedures to advanced biochemical and molecular analyses. Particular emphasis was placed on establishing an accurate diagnosis through the integration of clinical assessment, biochemical testing, and molecular genetic analyses, thereby facilitating appropriate disease management and personalized therapeutic interventions.

Following informed consent, biological specimens, including blood, plasma, serum, DNA samples, dried blood spots (DBS), and urine, were collected for diagnostic evaluation as a first-line investigations. Initial laboratory investigations comprised routine hematological and biochemical analyses, including complete blood count, blood gas analysis, electrolyte measurements, liver function tests, glucose, lactate, and ammonia levels, as well as urine analysis. These examinations provided essential information for the preliminary assessment of suspected rare disorders and helped guide subsequent diagnostic procedures.

Advanced diagnostic investigations included second-line investigations with specialized biochemical testing, amino acid profiling, acylcarnitine analysis, urinary organic acid analysis, enzymatic assays, and molecular genetic testing. Whole-exome sequencing (WES), whole-genome sequencing (WGS), and targeted gene panel analyses as a third-line of investigation were employed when clinically indicated to identify disease-causing genetic variants and establish a definitive diagnosis. Additional examinations, including electrocardiography, electroencephalography, electromyography, magnetic resonance imaging (MRI), and ophthalmological assessments, were performed according to the clinical presentation and suspected disease category. All first-line laboratory investigations were conducted within the IMC laboratories. Several second-line and confirmatory analyses were performed through international collaborations. Urinary organic acid analysis was carried out in partnership with the “Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry in Iași, Romania. Expanded metabolic screening and whole-genome sequencing were performed in collaboration with the Cytogenomic Medical Laboratory in Bucharest, Romania. The assessment of selected lysosomal enzyme activities was conducted with the support of Sanofi Genzyme. Additional biochemical, metabolic, and molecular genetic investigations, including blood and urine amino acid analyses and isoelectric focusing (IEF) of transferrin, were performed at the IMC laboratories.

Neonatal screening constitutes a fundamental component of early disease detection and prevention strategies, particularly for inherited metabolic and other rare genetic disorders. In the Republic of Moldova, the national newborn screening program currently includes systematic testing for phenylketonuria (PKU). Screening results obtained using fluorometric analysis were utilized to identify affected neonates shortly after birth, enabling prompt diagnostic confirmation, early initiation of treatment, and the prevention of disease-related complications. The implementation of neonatal screening programs plays a critical role in improving clinical outcomes by facilitating timely medical intervention during the presymptomatic stage of disease. In this way, a pilot neonatal screening by NMR spectroscopy of urine of newborns born in the maternity of Institute of Mother and Child has been implemented by scientific group of geneticists.

Results. Among the patients referred for genetic consultation with suspected rare genetic disorders, we present several clinical cases that demonstrate the advantages of

using contemporary genetic diagnostic methods in establishing an accurate diagnosis of a rare disease, as well as their contribution to selecting the most appropriate subsequent therapeutic strategy.

Case 1. A male infant was born at 39 weeks of gestation to non-consanguineous, apparently healthy Moldovan parents following a naturally conceived pregnancy. His birth weight was 3180 g, with Apgar scores of 8 and 8 at 1 and 5 minutes, respectively. Green-stained amniotic fluid was noted at delivery. Developmental delay was evident from infancy, with severe psychomotor impairment. Seizures began at 6 months of age and were characterized by treatment-resistant generalized tonic-clonic episodes. Independent walking was achieved at 3 years of age. EEG demonstrated polymorphic slow-wave abnormalities. Clinical examination revealed microcephaly (head circumference 46 cm), a narrow bitemporal diameter, ataxia, dysarthria, fatigability, hyperactivity, attention and concentration deficits, and severe developmental delay. Brain MRI showed abnormalities involving the basal ganglia and corpus callosum. Additional findings included an atrial septal defect. For the first investigations as karyotyping and Array-CGH did not show any results, and WES investigation as well. Molecular testing by MLPA analysis for the Angelman syndrome critical region on chromosome 15q11.2–q13 identified only unmethylated SNRPN alleles, confirming the diagnosis of Angelman syndrome due to an abnormal methylation pattern of the critical region.

Case 2. We are reporting on a case of a 7 months old girl, born at term in a nonconsanguineous healthy parents. No family history for any genetic or neurological disorder. She developed normal until 3months old, after with some deteriorations as hypotonia, failure to thrive and psychomotor delay. At the moment of first evaluation (5 mo old) she presented, hypotonia, general weakness and fatigue, feeding difficulty, psychomotor delay (does not sit, not speak), partial atrophy of the optic nerve, hepatomegaly (+2cm). According to multisystem impairment and clinical manifestations, the child was suspected for an inborn error of metabolism. Was performed metabolic work-up and genetic analysis. For the first due to pronounced hypotonia the SMA was excluded by DNA analysis. First line metabolic investigations at 5 months old showed elevated lactate in blood [Lactat 2.6 -3.2 mmol/l, x 3 times evaluated, *ref.val.0.7-2.1mmol/l*]. Patient ignored the recommendations for any other further investigations were. Then, at 7 months old returned for repeated consultation when she started to present the seizures. Was repeated metabolic work-up, lactate was in more elevated values: [3.7 -7.8 mmol/l, x 3 times evaluated]; in amino acids by HPLC – in blood: high level of *Ala* [1038, *ref* < 450 $\mu\text{mol/L}$], *Val*, *Ile*, *Cys* and *Ala/Lys* ratio [11.8, *abnormal if* >3] and in urine: partial hyperaminoaciduria; high level of ammonia 73.3 $\mu\text{mol/L}$ (*ref.val* <30), triglycerides 202 mg/dL, gama-GT 51 U/L, Mg[2.5 mg/dL, *ref.val.* <2.3], P [6.9 mg/dL, *ref.val.* <6.2], Cu [134.2 $\mu\text{g/dL}$, *ref.val* < 121] and low level of total protein - 62 mmol/l. Normal creatinine kinase and transaminases were found. EEG showed epiphenomena predominated in the posterior regions and

paroxysms of hypovolted slow activity; and on cerebral MRI was pathological areas in the basal nuclei bilateral. Normal audiogram. When the neurologist started the therapy with valproate, the child showed a reaction to valproates administration with hepatomegaly and precoma, in a few days later she died. Evaluating the clinical criteria for mitochondrial diagnosis there were counted 8 points as scoring for definite mitochondrial disorder. Taking in account that in our country there is no possibility to do muscle biopsy and DNA analysis, in collaboration with research group from Nijmegen, Netherland was performed genetic analysis by screening for mtDNA rearrangements and mismatches using Long Template PCR and the Ion Torrent PGM. This revealed the presence of the 8993 T>G mutation in the *MT-ATP6* mtDNA gene. The identified mutation is associated with Neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome - a mitochondrial disorder.

Case 3. We report on a case of a full-term infant, second child of a non-consanguineous couple, born at 40 w.g. Pregnancy was complicated by threatened miscarriage, maternal epilepsy, and gestational diabetes. In the first week of life, the patient developed apathy, somnolence, poor feeding tolerance, recurrent vomiting, and failure to thrive. Family history - seizures in the mother and an older sibling. Based on the clinical presentation, the infant was suspected of having a genetic disorder. Clinical evaluation at 2 years old revealed diffuse hypotonia, significant motor delay, impaired swallowing, easy fatigability, lax skin, and dysmorphic features including hypertelorism, prominent forehead, high philtrum, and dolichocephaly. ENMG findings suggestive of a primary myopathy. Brain MRI – non-obstructive hydrocephalus and cerebral atrophic changes. WGS identified a heterozygous likely pathogenic in-frame deletion in *PURA* (c.547_573del; p.Thr183_Pro191del), consistent with a *PURA*-related neurodevelopmental disorder. Additional findings included a pathogenic heterozygous variant in *VWF* associated with von Willebrand disease, a heterozygous *TTN* variant associated with cardiomyopathy risk, and two heterozygous *DPYD* variants associated with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency.

Case 4. We present the case of an 8-month-old infant boy with recurrent episodes of vomiting occurring after the introduction of complementary feeding, especially following the consumption of dairy products. These episodes simulated acute intoxication and necessitated hospitalization each 3-4 weeks during last 2-3 months. His clinical manifestations included body weight loss [-15%], dehydration, generalized hypotonia, recurrent vomiting, severe metabolic acidosis: anion gap [17-26mmol/L], low pH [7.23-7.33], hyperlactacidaemia [2.6–3.9 mmol/L], hypoglycaemia [1.8-2.8mmol/L], hyperammonaemia [126 -138 µmol/L] and ketonuria. The blood amino acids profile by IELC/HPLC showed an elevated Homocysteine [17 mcmol/L] and not significant elevated Glycine. Indicating a protein restrictive diet due to hyperammonemia determined a good clinical outcome. Using then an urinary profiling by NMR spectroscopy there were identified high level of methylmalonic acid (MMAc) in urine (under 2 mol/molCrea), with additional positive for Methylmalonic Aciduria

(MMA) the positive acylcarnitine profile with high C₃ [6.49, ref.val<4.4] and C₃/C₂ [0.33, ref.val.<0.2]. Following investigations using next-generation metabolic screening, responsiveness to vitamin B12 was demonstrated by a reduction of more than 50% in urinary methylmalonic acid levels after the administration of 1 mg of vitamin B12 daily for 10 days. The diagnosis of methylmalonic acidemia (MMA) was confirmed by molecular genetic testing, which identified two pathogenic variants in the MMAA gene. Additionally, for the long term monitoring we used the NMR spectroscopy method measuring the level of M

Case 5. According to data from the national neonatal screening program for Phenylketonuria (PKU), implemented nationwide from 1989, the National Registry for Rare Diseases currently includes 137 patients diagnosed with PKU. Usually, following identification through newborn screening, affected children were initiated a phenylalanine-restricted dietary regimen as the standard therapeutic intervention. At present, approximately 50% of these patients remain adherent to dietary treatment and continue to be monitored regularly through specialized follow-up programs. More than 25 years ago, patients with phenylketonuria (PKU) were rarely subjected to molecular genetic testing to identify the pathogenic variants responsible for the disease, despite the fact that more than 3,000 pathogenic variants have been described in the PAH gene [biopku.org]. In the early 2000s, a molecular genetic test targeting the five most common PAH mutations was implemented in the Human Molecular Genetics Laboratory to determine the PKU genotype. As a result, approximately 20% of patients had their genotype fully characterized, while an additional 22% had only one of the two disease-causing variants identified. Since 2014, efforts have been made to implement molecular genetic method as Sanger sequencing of PAH gene for the comprehensive genotyping of the entire PKU patient cohort in Moldova. As a result, two pathogenic variants in the PAH gene were identified in all patients with PKU. Having these data available, we were able to compare the distribution of PAH genotypes in the Moldovan PKU cohort with those reported in other populations. Accordingly, about 20% of PKU patients were considered likely to be BH4-responsive, suggesting that they could benefit from BH4 therapy through dietary liberalization and an improved quality of life (12,13).

A BH4 loading test was conducted in three patients with PKU using oral sapropterin dihydrochloride at a dose of 20 mg/kg/day (Dipharma, 100 mg, tablets) for 4 weeks. Two PKU patients carrying the L48S/R408W genotype exhibited blood phenylalanine (Phe) concentrations within the normal range and subsequently tolerated a gradual increase in phenylalanine intake from natural dietary sources. In contrast, a PKU patient with the genotype R252W/R158Q did not exhibit a similar tolerance. In this way, we identified the ability of these two patients with PKU to respond to BH4 and were able to personalize their treatment by using BH4 therapy instead of a low-phenylalanine (low-Phe) diet, which is often challenging and burdensome to maintain.

In the reported cases, various advanced metabolic techniques as of next-generation metabolic screening (including NMR spectroscopy, amino acid profiling by HPLC,

acylcarnitine profiling by LC-MS/MS, and the BH4 loading test) as well as genetic methods (Sanger sequencing, MLPA, WES/WGS, and mtDNA sequencing) were employed to elucidate the specific characteristics of each case and to establish the diagnosis for a personalized therapeutic approach.

Discussions. Rare diseases are characterized by considerable clinical and genetic heterogeneity, which often makes their recognition and diagnosis particularly challenging for healthcare professionals. As a result, affected individuals frequently experience significant delays in obtaining an accurate diagnosis, a phenomenon commonly referred to as the “*diagnostic odyssey*”. Although many rare diseases currently lack disease-specific therapies, patients may benefit from preventive interventions aimed at reducing disease occurrence, limiting clinical manifestations, or preventing long-term complications. Individuals living with rare diseases are often exposed to increased medical, psychological, and social vulnerabilities, requiring multidisciplinary care and long-term support. Furthermore, new rare disorders continue to be identified and described, highlighting the persistent gaps in scientific knowledge, clinical guidelines, and therapeutic options. The burden of rare diseases extends beyond health-related consequences, as these conditions frequently impair quality of life, lead to physical and cognitive disabilities, necessitate specialized care, and contribute substantially to premature morbidity and mortality (9,10,11). The synonymous term “*orphan disease*” reflects not only the medical characteristics of rare diseases but also their broader social and public health implications. This designation emphasizes the need to acknowledge and address the unique challenges faced by individuals living with these conditions, regardless of their low prevalence. At the same time, many rare diseases remain “orphaned” in terms of effective therapeutic options, timely recognition, and access to comprehensive healthcare services. Despite significant advances in biomedical research, patients affected by rare disorders often continue to encounter unmet medical needs, limited treatment availability, and insufficient support within healthcare systems, highlighting the necessity for increased awareness, research investment, and coordinated care strategies (2,3,4,10). Personalized medicine in the diagnosis of rare diseases represents a new paradigm based on the integration of clinical, genomic, and bioinformatic data to achieve accurate and timely diagnoses. The use of advanced sequencing technologies and computational tools enables the identification of disease-causing genetic variants and supports the development of individualized management strategies tailored to each patient's molecular profile. Artificial intelligence is increasingly being applied to the interpretation of genomic data generated by next-generation metabolic screening and sequencing, facilitating the prioritization of pathogenic metabolites and genetic variants reducing the time required to establish a diagnosis. In parallel, computer-assisted diagnostic algorithms integrate phenotypic and genetic information to generate differential diagnoses and improve diagnostic accuracy. Digital phenotyping, which relies on facial image analysis, standardized clinical descriptors, and data extracted from electronic health records, provides new

opportunities for recognizing characteristic patterns associated with rare disorders. In addition, the use of international genomic databases allows the comparison of identified variants with those reported worldwide, supporting variant classification and diagnostic confirmation (16).

Personalized medicine in the treatment of rare diseases has opened new therapeutic perspectives by enabling interventions tailored to the genetic and molecular characteristics of individual patients. Advances in genomic technologies have accelerated the development of innovative treatment strategies aimed at addressing the underlying causes of rare disorders, not just their symptoms. Gene therapy represents one of the most promising approaches in the field of personalized medicine. By introducing functional copies of defective genes or restoring gene function, gene therapy aims to correct the molecular defects responsible for disease development. A relevant example is spinal muscular atrophy (SMA), a rare genetic disorder caused by mutations in the *SMN1* gene, where gene therapy can provide a functional copy of the gene and significantly improve clinical outcomes. In recent years, several gene-based treatments have demonstrated encouraging clinical outcomes, significantly improving survival and quality of life in patients with previously untreatable rare diseases. RNA-based therapies have emerged as another important therapeutic strategy. Antisense oligonucleotides can modulate gene expression or alter RNA splicing patterns to restore the production of functional proteins, for example in spinal muscular atrophy (SMA), where the antisense oligonucleotide nusinersen modifies SMN2 pre-mRNA splicing to increase the production of functional SMN protein. In addition, messenger RNA (mRNA)-based therapies offer new opportunities for transient protein replacement and have expanded the range of potential therapeutic applications in rare genetic conditions (14,15).

Table 1. The targeted therapies for rare genetic disorders (*Zebanaz A (16)*)

Therapy Type	M.O.A	Examples
Gene Therapy	Corrects defective genes	Zolgensma for SMA
RNA-based Therapy	Modulates gene expression	Spinraza for SMA, Evrysdi for DMD
CRISPR Gene Editing	Directly edits faulty genes	Experimental therapies for sickle cell disease
Small Molecule Drugs	Targets defective proteins	Trikafta for cystic fibrosis

Genome editing technologies, particularly the CRISPR-Cas9 system, have revolutionized the prospects for treating inherited disorders by enabling precise modifications of disease-causing genetic variants. Although these approaches hold tremendous promise for curative interventions, important challenges remain, including

off-target effects, delivery efficiency, long-term safety, and ethical considerations that must be carefully addressed before widespread clinical implementation. The development of orphan drugs and targeted therapies has further strengthened the role of personalized medicine in rare diseases. Increasing knowledge of disease-specific molecular mechanisms has facilitated the design of treatments adapted to individual genetic profiles. Moreover, pharmacogenomics contributes to optimizing therapeutic decisions by predicting treatment response, minimizing adverse effects, and selecting the most effective medications for each patient. Together, these advances illustrate the transition toward precision medicine, in which therapeutic strategies are increasingly guided by genomic information, offering new hope for patients affected by rare diseases (16). Artificial intelligence (AI) and the future of medicine are increasingly shaping modern healthcare by enabling faster diagnostics, improved disease understanding, and more personalized treatment strategies. A key application is the acceleration of drug discovery, where AI algorithms analyze large biological datasets to identify potential drug targets and optimize candidate selection, significantly reducing development time and cost. AI also supports the prediction of disease progression by integrating clinical, genetic, and imaging data, allowing earlier risk stratification and more timely interventions. In addition, the integration of multi-omics data (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) enables a more comprehensive understanding of disease mechanisms and supports the development of precision medicine approaches. Overall, artificial intelligence is expected to transform medicine into a more predictive, preventive, and personalized discipline.

Despite significant advances, personalized medicine faces several important challenges that must be addressed to ensure its safe and equitable implementation in clinical practice. Ethical issues represent a major concern, particularly regarding the confidentiality of genetic data, which requires robust protection to prevent misuse or unauthorized access. Informed consent is also essential, especially as patients must fully understand how their genomic information will be used. Inequalities in access remain a critical limitation. There are substantial disparities between high-income and low- and middle-income countries in terms of availability of advanced diagnostic tools and targeted therapies. In addition, the high cost of innovative treatments often restricts access, limiting the widespread adoption of personalized medicine. Regulatory challenges also play a significant role, particularly in the evaluation and approval of advanced therapies, which often require new regulatory frameworks. Furthermore, reimbursement policies for personalized medicines remain complex and inconsistent, posing additional barriers to their integration into routine healthcare systems. Addressing these challenges is essential for the sustainable development of personalized medicine and for ensuring that its benefits are accessible to all patients, regardless of geographic or socioeconomic status (14,15,16).

The future of medicine is expected to be profoundly transformed by advances in genomics, biotechnology, and artificial intelligence, leading to a shift toward more

predictive, preventive, and highly personalized healthcare systems. Universal neonatal genomic screening is likely to become a standard component of early healthcare, enabling the identification of genetic disorders at birth and allowing for timely interventions before the onset of symptoms. One-shot gene therapies represent a major therapeutic breakthrough, offering the possibility of long-term or permanent correction of genetic defects after a single administration, particularly for monogenic diseases. Medicine is also moving toward a predictive and preventive model, in which disease risk is assessed early through integrated clinical and genomic data, enabling proactive interventions to reduce morbidity and improve outcomes. The integration of artificial intelligence into clinical decision-making will further enhance diagnostic accuracy, optimize treatment selection, and support physicians in managing complex medical data. In parallel, the development of global rare disease registries will facilitate data sharing, improve epidemiological understanding, and support research into novel therapies across international populations. Together, these innovations outline a future in which medicine becomes increasingly precise, data-driven, and patient-centered (14,15,16). Nowadays, in Moldova at the Institute of Mother and Child the efforts are currently underway to implement an expanded neonatal screening program that would enable the testing of newborns nationwide not only for phenylketonuria (PKU), but also for cystic fibrosis, congenital hypothyroidism, galactosemia (by fluorometric method), and a broad range of other inherited metabolic disorders detectable through tandem mass spectrometry (MS/MS). The expansion of newborn screening is expected to improve the early identification of affected infants, facilitate timely therapeutic intervention, and ultimately reduce disease-related morbidity and mortality.

Conclusions: Rare diseases represent a major challenge in modern healthcare due to their clinical and genetic heterogeneity, delayed diagnosis, and limited therapeutic options. However, the emergence of personalized medicine has fundamentally changed this landscape by enabling a deeper understanding of disease mechanisms at the molecular level. Advances in genomic technologies, including next-generation metabolic screening and sequencing, have significantly improved diagnostic accuracy and reduced the time to diagnosis for many rare disorders. The integration of multi-omics data, together with bioinformatic tools and artificial intelligence, has further enhanced the interpretation of complex biological information and supported more precise clinical decision-making. Therapeutic innovation has also expanded rapidly, with gene therapy, RNA-based treatments, and genome editing offering new opportunities to address the underlying causes of disease rather than only managing symptoms. At the same time, pharmacogenomics and targeted therapies have contributed to more individualized and effective treatment strategies. Despite these progress, important challenges remain, including ethical concerns, unequal access to advanced technologies, regulatory limitations, and the high cost of innovative therapies. Addressing these issues is essential to ensure equitable implementation of personalized medicine worldwide. Looking ahead, the future of rare disease management is expected to be shaped by

universal genomic screening, AI-driven clinical decision support, global data sharing through international registries, and the development of digital patient models. These advances will further transform healthcare toward a more predictive, preventive, and truly personalized approach. In conclusion, personalized medicine marks a paradigm shift in the field of rare diseases, bridging past diagnostic and therapeutic limitations and paving the way toward a more precise and patient-centered future of medicine.

References:

1. Council of the European Union. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). Off J Eur Union. 2009;151:7-10.
2. European Commission. *Commission Expert Group on Rare Diseases: Recommendations on Rare Diseases*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2021.
3. Rare Diseases International. *Operational Description of Rare Diseases*. Melbourne: Rare Diseases International; 2024.
4. EURORDIS. *What is a Rare Disease?* Paris: EURORDIS; 2024.
5. Diseases. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/browse-by-first-letter/>. Accessed 08 Aug 2016.
6. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039–41.
7. <https://www.rarediseaseday.org/what-is-a-rare-disease/>
8. Juggling care and daily life -The balancing act of the rare disease community -A Rare Barometer survey,http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017_05_09_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf
9. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28(2):165–173.
10. Orphanet. *About Rare Diseases*. Paris: INSERM; 2024.
11. World Health Organization. *Global Report on Health Equity for Persons with Disabilities*. Geneva: WHO; 2022.
12. Ania C, Muntau, Darius J. Adamsb, Amaya Bélanger-Quintanac, Tatiana V. Bushuevad, Roberto Ceronee, Yin-Hsiu Chienf, Ana Chiesag, Turgay Coşkunh, Javier de las Herasi, François Feilletj, Rachel Katzk, Florian Laglerl, Flavia Piazzonn, Fran Rohm, Francjan J. van Spronseno, Paula Vargasp, Gisela Wilcoxq, Kaustuv Bhattacharyar. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 127, Issue 1, May 2019, p. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.004>
13. BIOPKU (BIOPKU; <http://www.biopku.org>)
14. Yesbek Kaymaz, A.; Bora-Akoğlu, G.; Erdem Yurter, H.; Grunseich, C. Gene Targeted Therapies for Neurodegenerative Disorders: Strategies and Implications in ALS and SMA. *Genes* **2026**, *17*, 419.
15. Singh, A., Tekade, M., Nagaraja, S. et al. Advancements in RNA-based therapies from bench to bedside. *npj Drug Discov*. **3**, 4 (2026). <https://doi.org/10.1038/s44386-025-00037-y>
16. Zebanaz A, Kareem AM, Aher AA, Thitame SN. Personalized Medicine in Treating Rare Genetic Disorders: A Review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2025 May; 17(Suppl 1):S59-S62.

Aknowledgements:

Conflict of interest: The Institute of Mother and Child received a donation of oral sapropterin dihydrochloride (Dipharma, 100 mg tablets) from Almeda Pharmaceuticals AG (Dammstrasse 19, CH-6300 Zug, Switzerland; UID: CHE-349.606.441; Handelsregister-Nummer CH-170.3.038.129-6), intended for use in BH4 loading tests in patients with suspected BH4-responsive PKU. The donation was made on 24.12.2024, and the authors express their sincere gratitude for this support, which contributed to the completion of this work.

This work was supported by a grant of the Ministry of Education and Research, CCCDI – UEFISCDI, project number PN-IV-PCB-RO-MD-2024-0539, within PNCDI IV

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ LA COPIL: ÎNTRE SUSPICIUNE CLINICĂ, EVALUARE MULTIMODALĂ ȘI TRATAMENT PERSONALIZAT

Lucia Pirțu^{1,2}, Veronica Eșanu^{1,3}, Iulia Rodoman², Olga Ciuhrii^{1,2},

Corina Cebotari², Ina Palii^{1,2}

¹ Secția Cardiologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova

² Departamentul de Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

³ Catedra Fiziologie și Biofizica medicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,

Introducere. Hipertensiunea pulmonară (HTP) pediatrică reprezintă o afecțiune severă, progresivă, asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Particularitățile fiziopatologice și etiologice la copil diferențiază HTP pediatrică de cea a adultului, cele mai frecvente cauze fiind malformațiile cardiace congenitale, bolile pulmonare cronice, prematuritatea și patologia genetică sau idiopatică. Diagnosticul precoce rămâne o provocare, deoarece manifestările clinice sunt adesea nespecifice, variind de la dispnee de efort și fatigabilitate până la sincope, retard ponderal sau semne de insuficiență cardiacă dreaptă. În ultimii ani, dezvoltarea tehnicilor imagistice și a terapiilor țintite a permis o abordare personalizată și multidisciplinară a pacientului pediatric cu HTP.

Materiale și metode. A fost realizată o analiză narativă a literaturii recente și a ghidurilor internaționale actuale privind hipertensiunea pulmonară pediatrică, incluzând recomandările European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS 2022), precum și actualizările recente ale World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH 2024). Au fost analizate date referitoare la criteriile de diagnostic, algoritmul de evaluare multimodală și strategiile terapeutice moderne la copil.

Rezultate. Conform definițiilor actuale, HTP este caracterizată prin creșterea presiunii medii în artera pulmonară >20 mmHg, confirmată prin cateterism cardiac drept. Ecocardiografia transtoracică reprezintă metoda de screening de primă linie, oferind informații despre presiunile pulmonare estimate, funcția ventriculului drept și eventualele anomalii cardiace asociate. Totuși, confirmarea diagnosticului și evaluarea hemodinamică completă necesită cateterism cardiac, considerat standardul de aur. Conduita actuală presupune evaluare multimodală integrată, incluzând biomarkeri cardiaci, teste funcționale, imagistică avansată prin rezonanță magnetică cardiacă și tomografie computerizată, precum și testare genetică în cazurile selecționate. Stratificarea riscului are un rol esențial în alegerea terapiei și monitorizarea evoluției. Tratamentul HTP pediatric se bazează pe management individualizat, adaptat etiologiei și profilului hemodinamic al pacientului. Strategiile terapeutice includ oxigenoterapia, tratamentul insuficienței cardiace, corectarea defectelor cardiace atunci când este indicată, precum și terapii vasodilatatoare țintite: inhibitori ai fosfodiesterazei-5, antagoniști ai receptorilor endotelinei și analogi de prostaciclina. În formele severe, terapia combinată precoce și supravegherea în centre specializate îmbunătățesc prognosticul și calitatea vieții. Monitorizarea periodică și colaborarea multidisciplinară rămân componente fundamentale ale îngrijirii.

Concluzii. HTP la copil necesită un nivel crescut de suspiciune clinică și o abordare diagnostică complexă, multimodală. Implementarea recomandărilor actuale și utilizarea strategiilor terapeutice personalizate permit optimizarea prognosticului și reducerea complicațiilor pe termen lung. Abordarea terapeutică al HTP pediatrică presupune colaborare interdisciplinară și integrarea continuă a noilor metode diagnostice și terapeutice în practica clinică.

NEUTROPENIA AS A MARKER OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Anastasiia Bondarenko^{1,2}, Anna Hilfanova¹

*¹Department of Pediatrics, Immunology, Infectious and Rare Diseases,
First European University (Kyiv, Ukraine)*

*²Department of Dermatovenerology, Allergy, Clinical and Laboratory Immunology,
Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv)*

Introduction. Neutropenia is a heterogeneous group of disorders with different etiological factors, including inborn errors of immunity. Congenital neutropenia may present as isolated neutropenia or as part of broader syndromic disorders. Management strategies include wide spectrum of approaches such as infection prophylaxis, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy, hematopoietic stem cell transplantation and others. Understanding the molecular mechanisms underlying genetic neutropenia not only enhances diagnostic precision but also opens avenues for targeted therapies.

Materials/Methods. Ukrainian Registry for primary immunodeficiencies was reviewed in order to identify the patients with neutropenia and to analyze the genetic spectrum of neutropenia and the impact of genetic testing on treatment choices.

Results. 118 patients with neutropenia were identified, in 63/118 (53.4%) neutropenia was an isolated manifestation, in others it was combined with other cytopenias, T- or B-cell immunodeficiency or syndromic features. 67 out of 118 (56.7%) of patients have genetical confirmation: *ELANE* - 9, *HAX1* - 3, *SBDS* - 5, *SRP54* - 1, *FAS* - 5, *CD40L* - 2, *PIK3CD* - 3 and 1 *PIK3CD*+*TACI*, *TACI* - 8, *NFKB1* - 1, *G6PT1* - 2, *TINF2* - 1, *TERT* - 1, *DCK1*+*TCN2* - 1, *RTEL1* - 5, *ERCC6L2* - 2, *FANCA* -1, *FANCD2* - 1, *DADA2* - 2, *GATA2* - 4, *AK-2* - 1, *CXCR4* - 5, *ARPC1B* - 1, *VPS13B* - 1, *KMT2D* - 1. In the majority of cases (55 out of 67, 82%) the genetic diagnosis was crucial for the choice of treatment management, moving into the decision of HSCT in 22 patients, rapamycin in patients with ALPS (*FAS*) and APDS, monitoring and IG substitution therapy for associated antibody deficiency, metabolic drugs in glycogenosis due to *G6PT1* defect.

Conclusion. In the majority of genetically confirmed cases of neutropenia was a part of a syndromic diagnosis. Awareness of neutropenia as possible feature of PID and genetic testing opens up opportunities for diagnosis, which may be crucial in the choice of therapy. Advances in genetic testing, especially next-generation sequencing, have improved diagnostic accuracy and enabled early intervention.

AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN

Yuriy Stepanovskyy,

First European University, Kyiv, Ukraine.

Department of pediatrics, immunology, infectious, and rare diseases

Background. Systemic autoinflammatory diseases are a heterogeneous group of disorders characterized by recurrent or persistent sterile inflammation caused mainly by dysregulation of the innate immune system. In children, symptoms may include fever, rash, serositis, arthritis, abdominal pain, mucosal lesions, ocular inflammation, bone pain, or systemic inflammatory complications. Because their manifestations often overlap with infection, malignancy, immunodeficiency, and autoimmune disease, diagnostic delay remains a major clinical problem.

Aim. To summarize the key clinical features, diagnostic principles, and therapeutic approaches to pediatric autoinflammatory diseases, with emphasis on their relevance in Ukraine.

Main theses. Autoinflammatory diseases should be suspected in children with recurrent, stereotyped inflammatory episodes, elevated inflammatory markers during flares, poor response to antibiotics, and absence of confirmed infectious cause. The diagnostic process should be phenotype-driven and include assessment of age at onset, attack duration, periodicity, triggers, family history, ethnicity, organ involvement, and laboratory dynamics between attacks. The pediatric spectrum includes PFAPA, familial Mediterranean fever, CAPS, TRAPS, mevalonate kinase deficiency/HIDS, chronic nonbacterial osteomyelitis, interferonopathies, and other rare monogenic or multifactorial conditions. Genetic testing is important, especially in early-onset, severe or atypical disease, but results must be interpreted in the context of the clinical phenotype. Treatment depends on the underlying inflammatory pathway. Colchicine, IL-1 blockade, JAK-inhibitors, anti-TNF, others biological drugs and steroids had significantly improved outcomes in several severe systemic autoinflammatory diseases.

Ukrainian context. According to the presented Ukrainian data, 38 patients with serious systemic autoinflammatory diseases and more than 150 patients with PFAPA have been identified. Diagnostic delay is usually 3-7 years and may reach 20-30 years. Ukraine has state-funded access to IL-1 inhibitors, national guidelines, international cooperation, and active patient advocacy. However, low awareness, limited local genetic and functional testing, absence of a dedicated national center and the impact of the Russian invasion remain important barriers.

Conclusions. Early recognition of autoinflammatory diseases in children requires clinical awareness, structured diagnostic reasoning, and access to targeted therapy. In Ukraine, priority should be given to education, referral pathways, diagnostic capacity, registry development, and uninterrupted biologic treatment.

Keywords: *monogenic autoinflammatory diseases, children, recurrent fever, IL-1 blockade, childrens*

FIBROZA CHISTICĂ LA COPII: ANALIZĂ CLINICĂ, PERSPECTIVE DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE

Svetlana Șciuca^{1,2}, Conica Corina^{1,2}, Dorina Efros¹, Rodica Selevestru^{1,2}

¹Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutu Mamei și Copilului

Rezumat

Introducere. Fibroza chistică (FC) reprezintă cea mai frecventă boală genetică autozomal recesivă cu potențial letal la populația caucasiană, fiind determinată de mutații ale genei Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Progresele înregistrate în ultimele două decenii, în special introducerea screeningului neonatal și a terapiilor modulatorie CFTR, au modificat semnificativ prognosticul bolii. Cu toate acestea, afectarea pulmonară progresivă și complicațiile infecțioase rămân principalele cauze de morbiditate și mortalitate.

Obiectiv. Evaluarea particularităților mortalității la pacienții pediatrici cu fibroză chistică din Republica Moldova și identificarea principalilor predictorii clinici, imagistici și paraclinici asociați decesului.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv descriptiv asupra pacienților cu fibroză chistică decedați și aflați în evidența Centrului Național de Fibroză Chistică din Republica Moldova în perioada 2020–2025. Au fost analizate datele demografice, vârsta la diagnostic și la deces, genotipul, modificările imagistice pulmonare, complicațiile infecțioase și comorbiditățile asociate.

Rezultate. Au fost incluși 7 pacienți, dintre care 71,4% de sex feminin. Vârsta medie la deces a fost de $14,29 \pm 9,5$ ani. Sepsisul a constituit principala cauză de deces, fiind identificat în 57% dintre cazuri. Modificările CT sugestive pentru boală pulmonară avansată au fost prezente la 85,71% dintre pacienți, iar bronșiectaziile la 71,43%. Mutația delF508 și insuficiența pancreatică severă au reprezentat caracteristici constante ale lotului analizat. Aspergiloza pulmonară a fost identificată la peste jumătate dintre pacienți.

Concluzie. Mortalitatea în fibroza chistică rămâne strâns corelată cu afectarea pulmonară structurală avansată și cu complicațiile infecțioase severe. Identificarea precoce a pacienților cu risc crescut și accesul la terapiile moderne reprezintă elemente esențiale pentru ameliorarea prognosticului.

Cuvinte-cheie. Fibroză chistică, CFTR, copil, mortalitate, bronșiectazii, sepsis, terapii modulatorie.

CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN: CLINICAL ANALYSIS, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROSPECTS

Summary

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is the most common life-threatening autosomal recessive genetic disorder among the Caucasian population and is caused by mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. Major advances achieved over the past two decades, particularly the implementation of neonatal screening programs and the introduction of CFTR modulator therapies, have significantly improved disease prognosis. Nevertheless, progressive pulmonary involvement and infectious complications remain the leading causes of morbidity and mortality.

Objective. To evaluate the characteristics of mortality among pediatric patients with cystic fibrosis in the Republic of Moldova and to identify the main clinical, radiological, and laboratory predictors associated with fatal outcomes.

Materials and Methods. A retrospective descriptive study was conducted on deceased patients with cystic fibrosis registered at the National Cystic Fibrosis Center of the Republic of Moldova between 2020 and 2025. Demographic characteristics, age at diagnosis and death, genotype, pulmonary imaging findings, infectious complications, and associated comorbidities were analyzed.

Results. A total of seven patients were included in the study, of whom 71.4% were female. The mean age at death was 14.29 ± 9.5 years. Sepsis was the leading cause of death, accounting for 57% of cases. Computed tomography findings suggestive of advanced pulmonary disease were observed in 85.71% of patients, while bronchiectasis was identified in 71.43%. The $\Delta F508$ mutation and severe pancreatic insufficiency were consistently present across the study cohort. Pulmonary aspergillosis was diagnosed in more than half of the patients.

Conclusion. Mortality in cystic fibrosis remains strongly associated with advanced structural lung disease and severe infectious complications. Early identification of high-risk patients and timely access to modern therapeutic approaches, including CFTR modulator therapies, are essential for improving clinical outcomes and overall prognosis.

Keywords: *cystic fibrosis, CFTR, children, mortality, bronchiectasis, sepsis, CFTR modulator therapies.*

Introducere

Fibroza chistică (FC) este o boală genetică multisistemică cu transmitere autozomal recesivă, determinată de mutații ale genei CFTR localizate pe brațul lung al cromozomului 7. Proteina CFTR funcționează ca un canal pentru ioni de clor și bicarbonat la nivelul membranelor epiteliale, având un rol esențial în reglarea transportului hidro-electrolitic. Disfuncția acestei proteine determină secreții vâscoase și deshidratate, cu afectarea predominantă a aparatului respirator și digestiv, dar și a sistemului hepatobiliar, reproducător și endocrin. [5, 6, 11]

În prezent sunt descrise peste 2100 de variante genetice ale genei CFTR, dintre care aproximativ 700 sunt considerate patogene. Mutația F508del rămâne cea mai frecventă, reprezentând aproximativ două treimi din totalul alelelor identificate în populația europeană. [9, 10] Distribuția mutațiilor prezintă însă variații geografice importante, aspect deosebit de relevant pentru țările din Europa de Est, unde accesul la diagnosticul molecular extins este încă limitat. [11, 12, 13]

Fibroza chistică este considerată cea mai frecventă boală genetică severă la populația caucaziană, cu o incidență estimată între 1:2500 și 1:4000 nou-născuți vii. Datorită implementării screeningului neonatal și dezvoltării centrelor specializate, diagnosticul este stabilit în prezent mult mai precoce decât în trecut, ceea ce permite inițierea rapidă a tratamentului și îmbunătățirea prognosticului. [2, 3]

Conform datelor publicate de European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSR), registrul european include peste 57.000 de pacienți proveniți din 46 de țări participante, inclusiv Republica Moldova. [1, 4] Speranța mediană de supraviețuire a crescut semnificativ în ultimele decenii, depășind în multe state europene vârsta de 50 de ani, datorită optimizării managementului multidisciplinar și introducerii terapiilor modulatorie ale proteinei CFTR. [14, 15]

Manifestările clinice ale fibrozei chistice sunt extrem de variabile. Aparatul respirator este principalul determinant al prognosticului, infecțiile respiratorii recurente și inflamația cronică conducând progresiv la bronșiectazii, distrucția parenchimului pulmonar și insuficiență respiratorie. [24, 25] Procesul de colonizare a tractului respirator începe frecvent încă din primii ani de viață. În copilărie predomină colonizarea cu *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae*, în timp ce odată cu progresia bolii crește prevalența infecției cu *Pseudomonas aeruginosa*, microorganism considerat principalul agent patogen asociat declinului accelerat al funcției pulmonare. [26] Colonizarea cronică cu *P. aeruginosa* favorizează formarea biofilmului bacterian, dezvoltarea rezistenței la antibiotice și întreținerea unui răspuns inflamator persistent la nivel pulmonar. Studiile longitudinale au demonstrat că instalarea precoce a colonizării cronice cu *P. aeruginosa* se asociază cu reducerea semnificativă a supraviețuirii și cu deteriorarea accelerată a funcției respiratorii. [5, 10] Datele Registrului European de Fibroză Chistică (ECFSR) arată că *Pseudomonas aeruginosa* rămâne unul dintre cei mai frecvenți agenți patogeni identificați la pacienții cu FC, prevalența colonizării cronice crescând progresiv odată cu vârsta. [1] În populația adultă europeană, prevalența

infecției cronice cu *P. aeruginosa* depășește frecvent 30–40%, fiind considerată unul dintre cei mai importanți markeri de severitate ai bolii. [20, 21] În același timp, *Staphylococcus aureus* continuă să fie microorganismul predominant la copiii mici, fiind identificat la aproximativ 40–60% dintre pacienții pediatrici din registrele europene și nord-americane. Pe lângă bacteriile clasice, în ultimii ani s-a observat o creștere a importanței infecțiilor fungice. *Aspergillus fumigatus* este cel mai frecvent fung izolat din secrețiile respiratorii ale pacienților cu FC, fiind asociat atât cu colonizarea asimptomatică, cât și cu dezvoltarea aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA) sau, mai rar, a aspergilozei invazive. Prevalența ABPA este estimată la aproximativ 5–15% dintre pacienții cu FC, iar prezența acestei complicații se asociază cu deteriorarea accelerată a funcției pulmonare și creșterea frecvenței exacerbărilor respiratorii. [22, 23] Exacerbările pulmonare constituie momente critice în evoluția bolii. Acestea sunt caracterizate prin agravarea tusei, creșterea producției de spută, scăderea toleranței la efort, pierdere ponderală și deteriorarea parametrilor funcționali respiratori. Fiecare exacerbare contribuie la pierderea ireversibilă a funcției pulmonare, iar frecvența crescută a acestora este asociată cu prognostic nefavorabil și risc crescut de mortalitate. Conform standardelor ECFS actualizate în 2024, prevenirea și tratamentul precoce al exacerbărilor reprezintă unul dintre obiectivele majore ale îngrijirii persoanelor cu FC. [1, 24, 25]. În ultimele două decenii, managementul fibrozei chistice (FC) a cunoscut o transformare profundă, determinând creșterea semnificativă a speranței de viață și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Dacă în anii 1950 majoritatea copiilor cu FC nu supraviețuiau până la vârsta școlară, în prezent, în numeroase țări europene și nord-americane, supraviețuirea mediană estimată depășește 50 de ani. Această evoluție favorabilă este rezultatul implementării screeningului neonatal, dezvoltării centrelor multidisciplinare specializate, optimizării tratamentului infecțiilor pulmonare și, mai recent, introducerii terapiilor modulatoroare ale proteinei CFTR. [1, 3, 5] Managementul contemporan al fibrozei chistice presupune o abordare multidisciplinară, integrând intervenții respiratorii, nutriționale, gastroenterologice, endocrinologice, psihologice și sociale. Standardele actuale ale European Cystic Fibrosis Society (ECFS) și ale Cystic Fibrosis Foundation (CFF) recomandă monitorizarea periodică într-un centru specializat, cu evaluări clinice efectuate cel puțin la fiecare trei luni și investigații funcționale și microbiologice efectuate regulat. Această abordare permite identificarea precoce a complicațiilor și individualizarea tratamentului. [2, 3, 4] Cea mai importantă inovație terapeutică din istoria fibrozei chistice este reprezentată de dezvoltarea terapiilor modulatoroare CFTR. Aceste medicamente acționează direct asupra defectului molecular responsabil de boală și nu doar asupra consecințelor clinice ale acesteia. Ivacaftorul a fost primul modulator aprobat și este eficient la pacienții cu mutații de tip gating. Ulterior au fost dezvoltate combinațiile lumacaftor/ivacaftor și tezacaftor/ivacaftor pentru pacienții homozigoți pentru mutația F508del. Introducerea terapiei triple elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) a reprezentat un moment de referință în managementul FC. Studiile clinice multicentrice au demonstrat creșteri ale VEMS cu

peste 10–14 puncte procentuale, reducerea cu aproximativ 60–70% a exacerbărilor pulmonare și îmbunătățirea semnificativă a calității vieții. În prezent, peste 80% dintre pacienții europeni cu FC sunt eligibili pentru această terapie. Datele recente din registrele europene și nord-americane sugerează că utilizarea pe scară largă a terapiei ETI determină reducerea spitalizărilor, scăderea necesității transplantului pulmonar și diminuarea mortalității asociate fibrozei chistice. [27, 28]

În concluzie, managementul contemporan al fibrozei chistice se bazează pe o abordare multidisciplinară complexă și pe utilizarea terapiilor personalizate. Introducerea modulatorilor CFTR a transformat fibroza chistică dintr-o boală pediatrică fatală într-o afecțiune cronică compatibilă cu supraviețuirea până la vârsta adultă, reprezentând una dintre cele mai importante realizări ale medicinei moderne. Cu toate acestea, accesul la terapiile inovatoare rămâne limitat în multe țări cu venituri mici și medii, inclusiv în unele state din Europa de Est. În aceste condiții, analiza cazurilor de deces oferă informații valoroase privind factorii prognostici și permite identificarea principalelor direcții pentru optimizarea managementului pacienților. În Republica Moldova, datele privind mortalitatea în fibroza chistică sunt limitate, iar analiza sistematică a caracteristicilor clinice și imagistice ale pacienților decedați poate contribui la dezvoltarea unor strategii eficiente de monitorizare și intervenție terapeutică.

Scop. Evaluarea particularităților mortalității la pacienții pediatrici cu fibroză chistică din Republica Moldova și identificarea principalilor predictorii clinici, imagistici și paraclinici asociați decesului.

Metode. A fost realizat un studiu retrospectiv descriptiv asupra pacienților cu fibroză chistică (FC) decedați și aflați în evidența Centrului Național de Fibroză Chistică din Republica Moldova, în perioada ianuarie 2020 – mai 2025.

În studiu au fost incluși toți pacienții cu diagnostic confirmat de fibroză chistică, la care decesul a survenit în perioada analizată și pentru care au fost disponibile date clinice și paraclinice suficiente. Diagnosticul de FC a fost stabilit conform recomandărilor European Cystic Fibrosis Society (ECFS), pe baza manifestărilor clinice caracteristice, testului sudorii pozitiv și identificării mutațiilor patogene ale genei CFTR.

Au fost analizate următoarele variabile:

- sexul pacientului;
- vârsta la diagnostic;
- vârsta la deces;
- durata supraviețuirii după stabilirea diagnosticului;
- genotipul CFTR;
- insuficiența pancreatică exocrină;
- diabetul zaharat asociat fibrozei chistice (CFRD);
- prezența cordului pulmonar;
- dependența de oxigenoterapie;

- modificările imagistice pulmonare evidențiate prin tomografie computerizată toracică;
- prezența bronșiectaziilor;
- colonizarea bacteriană cronică;
- prezența aspergilozei pulmonare;
- cauza imediată a decesului.

Datele au fost extrase din fișele medicale, registrele Centrului Național de Fibroză Chistică și documentația de externare disponibilă. Având în vedere caracterul retrospectiv al studiului, au fost recunoscute limitările legate de prezentarea neregulată la controalele periodice și de disponibilitatea incompletă a unor investigații paraclinice. Analiza statistică a fost realizată utilizând metode descriptive. Variabilele cantitative au fost exprimate prin medie $\pm$ deviație standard și mediană, iar variabilele calitative prin frecvențe absolute și procente.

Rezultate și discuții

În perioada analizată au fost identificați 7 pacienți cu fibroză chistică la care a survenit decesul. Majoritatea au fost de sex feminin (5 cazuri; 71,4%), în timp ce 2 pacienți (28,6%) au fost de sex masculin.

Vârsta medie la diagnostic a fost de 2 ani, cu limite cuprinse între perioada neonatală și 13 ani. Patru pacienți (57,1%) au fost diagnosticați în primul an de viață, sugerând un acces relativ precoce la diagnostic pentru o parte dintre cazuri. Cu toate acestea, existența unor diagnostice tardive reflectă persistența dificultăților legate de accesul la investigațiile genetice și de lipsa implementării a screeningului neonatal în Republica Moldova.

Vârsta medie la momentul decesului a fost de $14,29 \pm 9,5$ ani, cu un interval foarte larg (1–26 ani), ceea ce demonstrează heterogenitatea evoluției bolii. Durata mediană a supraviețuirii după stabilirea diagnosticului a fost de aproximativ 13 ani.

Comparativ cu datele raportate în registrul european, unde speranța mediană de supraviețuire depășește în prezent 50 de ani în numeroase state, lotul analizat evidențiază existența unui decalaj important între Republica Moldova și țările cu acces larg la terapiile moderne. [1, 7, 8]

Afectarea pulmonară progresivă a reprezentat principala caracteristică clinică a tuturor pacienților analizați. Modificările imagistice sugestive pentru boală pulmonară avansată au fost evidențiate la 85,71% dintre cazuri, confirmând rolul central al afectării structurale în evoluția fibrozei chistice. Bronșiectaziile au fost identificate la 71,43% dintre pacienți. Acestea reprezintă rezultatul inflamației cronice și al infecțiilor respiratorii recurente, fiind considerate unul dintre cei mai importanți markeri ai progresiei bolii. Studiile internaționale demonstrează că extensia bronșiectaziilor se corelează direct cu deteriorarea funcției pulmonare și cu riscul crescut de mortalitate. [16, 17, 18] Cordul pulmonar cronic a fost prezent la 42,86% dintre pacienți, reflectând instalarea hipertensiunii pulmonare secundare și a insuficienței cardiace drepte, complicații caracteristice stadiilor terminale ale bolii. Datele obținute sunt concordante

cu observațiile publicate în literatura internațională, unde afectarea pulmonară severă rămâne principalul determinant al prognosticului nefavorabil. [19] Infecțiile respiratorii cronice reprezintă factorul central al progresiei fibrozei chistice. În lotul analizat, sepsisul a constituit principala cauză de deces, fiind implicat în 57% dintre cazuri. Acest rezultat subliniază impactul major al exacerbărilor infecțioase severe asupra supraviețuirii pacienților. Conform datelor bacteriologice disponibile, *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* au fost identificate în culturile de spută ale tuturor pacienților incluși în analiza finală. Colonizarea cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* este recunoscută drept unul dintre cei mai importanți predictorii ai deteriorării accelerate a funcției pulmonare și ai creșterii mortalității. *Staphylococcus aureus*, deși caracteristic stadiilor precoce ale bolii, poate persista și în formele avansate, contribuind la întreținerea inflamației cronice și favorizând exacerbările pulmonare.

Un rezultat deosebit de important al studiului îl constituie prevalența crescută a aspergilozei pulmonare, identificată la 57,14% dintre pacienți, inclusiv un caz de aspergiloză bronhopulmonară invazivă. Literatura recentă arată că aspergiloza reprezintă o complicație emergentă la pacienții cu FC și poate contribui independent la deteriorarea funcției pulmonare și la creșterea mortalității. [22]

Analiza profilului genetic a evidențiat predominanța mutației delF508, cea mai frecventă mutație CFTR la nivel european. Această mutație este asociată, în majoritatea cazurilor, cu forme severe de boală și insuficiență pancreatică exocrină. Insuficiența pancreatică severă a fost prezentă la aproape întregul lot analizat, confirmând afectarea multisistemică caracteristică fibrozei chistice. Malabsorbția cronică și statusul nutrițional precar contribuie la scăderea rezervelor funcționale și la agravarea evoluției respiratorii. Diabetul zaharat asociat fibrozei chistice a fost identificat la 28,57% dintre pacienți. Apariția acestei complicații endocrine este considerată un marker de severitate și se asociază cu accelerarea declinului funcției pulmonare și cu reducerea supraviețuirii.

Predictori ai mortalității

Analiza integrată a datelor clinice, imagistice și paraclinice permite identificarea principalilor factori asociați decesului la pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova.

Principalii predictorii identificați au fost:

- afectarea pulmonară structurală severă;
- prezența bronșiectaziilor extinse;
- sepsisul și complicațiile infecțioase severe;
- colonizarea cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*;
- insuficiența pancreatică exocrină;
- aspergiloza pulmonară;
- diabetul zaharat asociat fibrozei chistice;
- prezența cordului pulmonar.

Comparativ cu literatura internațională, rezultatele obținute sunt în concordanță cu factorii prognostici descriși de registrele europene și nord-americane. [1, 5] Totuși,

vârsta semnificativ mai mică la deces observată în lotul analizat poate reflecta accesul limitat la terapiile modulatoroare CFTR și la alte opțiuni terapeutice moderne. Datele prezentului studiu evidențiază necesitatea consolidării programelor de screening neonatal, extinderii diagnosticului molecular și facilitării accesului la terapiile inovatoare, în vederea reducerii mortalității și îmbunătățirii prognosticului pacienților cu fibroză chistică din Republica Moldova.

Concluzii

Fibroza chistică rămâne una dintre cele mai severe boli genetice ale copilăriei, afectarea pulmonară progresivă continuând să reprezinte principalul determinant al mortalității, în ciuda progreselor terapeutice realizate în ultimele decenii.

Analiza lotului de pacienți decedați din Republica Moldova demonstrează că mortalitatea survine predominant la vârste tinere, vârsta medie la deces fiind de $14,29 \pm 9,5$ ani, semnificativ inferioară celei raportate în registrele europene contemporane. Modificările imagistice pulmonare severe, în special bronșiectaziile și distrucția extensivă a parenchimului pulmonar, reprezintă cei mai importanți predictorii ai evoluției nefavorabile, fiind identificați la majoritatea pacienților analizați. Complicațiile infecțioase severe, în special sepsisul asociat colonizării bacteriene cronice, constituie principala cauză imediată de deces, subliniind necesitatea monitorizării microbiologice periodice și a instituirii precoce a tratamentului antiinfecțios adecvat.

Prezența insuficienței pancreatice exocrine, a diabetului zaharat asociat fibrozei chistice și a aspergilozei pulmonare contribuie suplimentar la agravarea prognosticului și reflectă caracterul multisistemic al bolii.

Identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut prin integrarea datelor clinice, imagistice, microbiologice și genetice poate permite individualizarea strategiilor terapeutice și optimizarea monitorizării.

Dezvoltarea programelor de screening neonatal, extinderea accesului la diagnosticul molecular complet și implementarea terapiilor modulatoroare CFTR reprezintă direcții esențiale pentru reducerea mortalității și creșterea speranței de viață a pacienților cu fibroză chistică din Republica Moldova.

Bibliografie

- 1.European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). Annual Data Report 2024. Karup, Denmark:
- 2.Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S.e1.
- 3.Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2024 update. *J Cyst Fibros.* 2024.
- 4.Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65-124.
- 5.Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-2531.
- 6.Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15010.
- 7.Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Care Guidelines. Bethesda, MD; updated 2024.
- 8.Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2023.

- 9.Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:802-808.
- 10.Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021;397:2195-2211.
- 11.Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015;16:45-56.
- 12.Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:129-140.
- 13.Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2019;10:524.
- 14.Martin C, Hamard C, Kanaan R, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2016;15:221-227.
- 15.Sciuca S, Tomacinschii C, Efros D, Buga N, Rusu L, Conica C, Cotoman A, Selevestru R, Gudumac E. Respiratory morbidity and chronic respiratory infections in cystic fibrosis patients from the Republic of Moldova. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2026 Jun 1;25:S207.
- 16.Brody AS, Klein JS, Molina PL, et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1321-1327.
- 17.Robinson TE, Leung AN, Moss RB, et al. Standardized scoring system for evaluating chest CT in cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:363-368.
- 18.Conica C, Tomacinschii C, Efros D, Rusu L, Buga N, Cotoman A, Selevestru R, Sciuca S. Mortality in cystic fibrosis: analysis of causes and predictors of death in patients from the Republic of Moldova. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2026 Jun 1;25:S208.
- 19.Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:841-851.
- 20.Tomacinschii C., Rusu L., Efros D., Buga N., Selevestru R., Sciuca S. The microbiological profile of pulmonary infections in cystic fibrosis patients in a country without modulator therapy: an alarming reality. In: *European Respiratory Journal. Annual Congress European Respiratory Society.* Amsterdam, 2025 Vol. 66, Issue Suppl. 69, <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2025.PA1617>
- 21.Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:299-323.
- 22.Efros D., Buga N., Selevestru R., Rusu L., Tomacinschii C., Sciuca S. Corlateanu A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: diagnostic challenges. In: *European Respiratory Journal. Annual Congress European Respiratory Society.* Amsterdam, 2025 Vol. 66, Issue Suppl. 69,
- 23.Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, et al. Progress in definition, prevention and treatment of fungal infections in cystic fibrosis. *Mycopathologia.* 2018;183:21-32.
- 24.Southern KW, Addy C, Bell SC, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros.* 2024;23(1):12-28.
- 25.Burgel PR, Southern KW, Addy C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros.* 2024;23(2):187-202.
- 26.Sciuca S., Chiriac A., Covantev S., Bondareva X., Balanetchi L. Cystic Fibrosis Related Diabetes in Adolescents. *Pneumologia*, 2017, vol.66, N 3, p.152-154. ISSN 2067-2993, IF SJR 0,345
- 27.Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381:1809-1819.

EVALUAREA INTEGRATIVĂ A BIOMARKERILOR INFLAMATORI CA PREDICTORI AI INFECȚIEI NEONATALE

Călugăreanu Carolina

Doctor în Științe Medicale, SRL "Health Forever International"

Curteanu Ala

Doctor Habilitat în Științe Medicale, Laborator Perinatologic, IMSP IM și C

REZUMAT

Actualitatea temei. Infecția neonatală cu debut precoce (INDP) rămâne o cauză majoră de mortalitate neonatală, responsabilă pentru aproximativ 36% din decesele neonatale la nivel global. Diagnosticul precoce este îngreunat de sensibilitatea scăzută a hemoculturilor (<50%) și de nespecificitatea semnelor clinice la prematuri. Biomarkerii inflamatori — interleukina-6 (IL-6), procaltitonina (PCT) și proteina C reactivă (CRP) — oferă o alternativă promițătoare, dar performanța lor comparativă și utilitatea abordării secvențiale rămân insuficient studiate la populația de prematuri.

Scopul studiului. Evaluarea performanței diagnostice a panelului multimarker IL-6, PCT și CRP, utilizate secvențial, în diagnosticul INDP la nou-născuții prematuri, și corelarea rezultatelor cu datele din literatura internațională recentă.

Material și metode. Studiu observațional, prospectiv, de tip caz-control, pe 133 de nou-născuți prematuri: 65 cu INDP (grup caz) și 68 fără infecție, cu factori de risc materni similari (grup control). Au fost analizate 367 de variabile clinico-paraclinice. Biomarkerii IL-6, PCT și CRP au fost determinați serial la 12, 24 și 72 de ore postnatal. Performanța diagnostică a fost evaluată prin analiza sensibilității, specificității și a curbei ROC. Semnificația statistică a fost stabilită la $p < 0,05$.

Rezultate. PCT a demonstrat cea mai puternică semnificație statistică ($p < 0,001$), cu media de 199,14 ng/mL în grupul INDP vs 9,04 ng/mL la martori (raport 22x), sensibilitate 85% și specificitate 91%. IL-6 a prezentat cea mai înaltă sensibilitate (87%, $p < 0,001$), cu specificitate de 82% și medie de 117,37 pg/mL vs 26,22 pg/mL (raport 4,5x). CRP a avut sensibilitate de 72% și specificitate de 80%, cu diferențe nesemnificative statistic între grupuri ($p = 0,077-0,284$). Comparat cu literatura: sensibilitatea IL-6 (87%) a depășit valorile din literatura internațională (73%), iar specificitatea PCT (91%) a depășit meta-analizele globale (Se 85%, Sp 82-89%).

Concluzii. Abordarea secvențială IL-6 (screening, 0-2h) → PCT (confirmare, 4-6h) → CRP (monitorizare, 12-72h) oferă o fereastră diagnostică continuă superioară oricărui marker singular. Rezultatele susțin implementarea panelului multimarker în protocoalele clinice neonatale.

Cuvinte-cheie: infecție neonatală cu debut precoce, biomarkeri inflamatori, interleukină-6, procalcitonină, proteină C reactivă, sepsis neonatal, prematuri, panel multimarker.

INTEGRATIVE ASSESSMENT OF INFLAMMATORY BIOMARKERS AS PREDICTORS OF NEONATAL INFECTION

Carolina Călugăreanu

Doctor of Medical Sciences, Health Forever International LLC

Ala Curteanu

*Doctor Habilitatus of Medical Sciences, Perinatology Laboratory, IMSP Institute of
Mother and Child*

ABSTRACT

Background. Early-onset neonatal infection (EONI) causes ~36% of neonatal deaths globally. Diagnosis is challenging due to low blood culture sensitivity and nonspecific symptoms.

Objective. To evaluate the sequential multimarker panel IL-6/PCT/CRP in diagnosing EONI in preterm neonates.

Methods. Prospective case-control study of 133 preterms (65 EONI, 68 controls). IL-6, PCT, CRP measured at 12, 24, 72h postnatal.

Results. PCT: sensitivity 85%, specificity 91%, $p < 0.001$. IL-6: sensitivity 87%, specificity 82%, $p < 0.001$. CRP: sensitivity 72%, specificity 80%, $p = \text{NS}$.

Conclusions. The sequential IL-6→PCT→CRP approach provides a continuous 72h diagnostic window superior to any single marker.

Keywords: early-onset neonatal infection, inflammatory biomarkers, interleukin-6, procalcitonin, C-reactive protein, neonatal sepsis, preterm, multimarker panel.

INTRODUCERE

Infecțiile neonatale constituie una dintre cele mai importante cauze de mortalitate în perioada perinatală, fiind responsabile pentru aproximativ 36% din totalul deceselor neonatale la nivel global, echivalentul a circa 2 milioane de decese anual [1,2]. Infecția neonatală cu debut precoce (INDP), definită ca infecția care apare în primele 72 de ore de viață, este cauzată predominant prin transmitere verticală, principalii agenți patogeni fiind *Streptococcus agalactiae* (40–50%), *Escherichia coli* (25–30%) și *Listeria monocytogenes* [3,4].

Diagnosticul INDP rămâne o provocare majoră. Hemocultura, standardul de aur, prezintă sensibilitate sub 50%, necesită volume importante de sânge și furnizează rezultate tardiv (24–72h) [5]. Semnele clinice sunt nespecifice, iar

supratratamentul este frecvent: până la 95% din antibioterapia empirică neonatală este administrată fără confirmare microbiologică [6,7].

Biomarkerii inflamatori au câștigat un rol central în strategiile de diagnostic precoce. Trei biomarkeri prezintă cinetica cea mai relevantă: IL-6, citokină proinflamatoare cu creștere maximă în 1–2 ore și timp de înjumătățire de 2–4 ore [8]; PCT, cu creștere la 4–6 ore și peak la 24 ore, specifică infecției bacteriene [9]; CRP, cu debut la 12–24 ore, dar cu persistență prelungită, utilă pentru monitorizare [10].

Scopul studiului a fost evaluarea performanței diagnostice a panelului secvențial IL-6 → PCT → CRP în INDP la prematuri și corelarea cu evidențele internaționale recente.

MATERIALE ȘI METODE

Designul studiului. Studiu observațional, prospectiv, de tip caz-control.

Loturile studiate. Lotul total a cuprins 133 de nou-născuți prematuri: grupul caz — 65 de prematuri cu INDP, diagnosticați conform criteriilor CDC, AAP și NICE [3,4] și Ordinului MS RM nr. 327/2005; grupul control — 68 de prematuri fără infecție, cu factori de risc materni similari (ruptură prematură a membranelor, corioamnionită, infecție urinară maternă).

Parametri analizați. Au fost evaluate 367 de variabile clinico-paraclinice, incluzând parametri demografici, obstetricali, hematologici și biochimici.

Determinarea biomarkerilor. IL-6 (metoda ELISA, valoare de referință ≤ 10 pg/mL), PCT (metodă electrochimiluminiscentă) și CRP (metodă imunoturbidimetrică cantitativă) au fost determinate serial la 12, 24 și 72 de ore postnatal.

Analiza statistică. S-au utilizat testul t Student și testul Mann-Whitney U. Performanța diagnostică a fost evaluată prin analiza curbei ROC (sensibilitate, specificitate). Pragul de semnificație: $p < 0,05$.

REZULTATE

Procalcitonina (PCT). PCT a demonstrat cea mai puternică semnificație statistică ($p < 0,001$). Media: 199,14 ng/mL în grupul INDP vs 9,04 ng/mL la martori (raport 22x). Mediana: 25,2 vs 2,85 ng/mL. Percentila 75: 386,7 vs 11,6 ng/mL. Sensibilitate: 85%, specificitate: 91% — cea mai înaltă specificitate din panelul evaluat (Tabelul 1).

Interleukina-6 (IL-6). IL-6 a prezentat cea mai înaltă sensibilitate: 87%, cu specificitate de 82%. Media: 117,37 pg/mL vs 26,22 pg/mL (raport 4,5x). Analiza categorială: 56,25% din infectați au avut IL-6 supraliminare (> 10 pg/mL) vs 26,32% la martori (Tabelul 1).

Tabelul 1. Valorile PCT și IL-6 în grupurile studiate

Biomarker	Parametru	INDP	Control	Raport	Se	Sp	p
PCT	Media	199,14 ng/mL	9,04 ng/mL	22x	85%	91 %	<0,00 1
	Mediana	25,2	2,85	8,8x			
	P75	386,7	11,6	33x			
IL-6	Media	117,37 pg/mL	26,22 pg/mL	4,5x	87%	82%	<0,00 1
	Mediana	25,15	3,70	6,8x			
	P75	203,25	10,50	19,4x			
CRP	Media (24h)	2,31 mg/L	0,69 mg/L	3,3x	72%	80%	0,077– 0,284

Proteina C reactivă (CRP). Valorile CRP au fost constant mai mari în grupul INDP la toate intervalele: 1,50 vs 0,43 mg/L (12h), 2,31 vs 0,69 mg/L (24h), 2,33 vs 1,75 mg/L (72h), însă diferențele nu au atins semnificația statistică ($p=0,284$; $p=0,077$; $p=0,117$). Sensibilitate: 72%, specificitate: 80% (Tabelul 2).

Tabelul 2. Dinamica CRP la 12h, 24h și 72h postnatal

Interval	INDP (mg/L)	Martori (mg/L)	Raport	p
12 ore	1,50	0,43	3,5x	0,284
24 ore	2,31	0,69	3,3x	0,077
72 ore	2,33	1,75	1,3x	0,117

DISCUȚII

Rezultatele studiului nostru confirmă și extind datele din literatura internațională privind utilitatea biomarkerilor inflamatori în diagnosticul INDP la prematuri.

Procalcitonina a demonstrat cea mai înaltă specificitate (91%), consistentă cu meta-analiza Ruan et al. (28 studii, 2661 pacienți) care a raportat sensibilitatea PCT de 85% și specificitatea de 82–89% [11]. Studiul prospectiv al lui Nabi et al. (Pakistan, 2024,

n=200) a identificat un AUC de 0,927 — performanță excelentă conform scalei Hosmer-Lemeshow [12]. Avantajul principal al PCT constă în capacitatea de a diferenția infecția bacteriană de inflamația sterilă, aspect problematic pentru IL-6 și CRP care cresc și în condiții non-infecțioase [9].

Sensibilitatea IL-6 de 87% depășește semnificativ valorile raportate internațional. Studiul de la Leipzig (Eschborn & Weitkamp, J Perinatol, 2019, n=39 studii) a raportat Se IL-6 medie de 73% [13], iar meta-analiza Ruan et al. a identificat o sensibilitate PCT de 85% ca marker de referință [11]. Diferența poate fi explicată prin compoziția exclusiv prematură a lotului nostru: prematurii prezintă un răspuns imun cu predominanța citokinelor proinflamatorii, amplificând semnalul IL-6 [14]. Acest aspect sugerează că IL-6 ar putea avea o valoare diagnostică mai mare la prematuri decât la nou-născuții la termen — un aspect insuficient studiat.

CRP nu a demonstrat diferențe semnificative statistic, confirmând rolul său de marker de monitorizare, nu de screening. Datele de la Leipzig au arătat că CRP atinge sensibilitate maximă (89%) abia în ziua a doua [13]. Cinetica tardivă îl face inadecvat pentru deciziile din primele ore, dar indispensabil pentru ghidarea duratei antibioterapiei.

Corelații cu studii internaționale recente. Studiul lui Hincu et al. (Iași, Diagnostics, 2025, n=122) a evaluat combinația presepsină–PCT–endocan–IL-6, identificând presepsina și PCT ca markeri cu cea mai bună performanță diagnostică [15]. Chen et al. (Beijing, Open Life Sci, 2025, n=240) au demonstrat superioritatea amiloidului seric A față de CRP în EOS [16]. Meta-analiza presepsinei (Peng et al., Biomol Biomed, 2025, 47 studii, 7087 pacienți) a raportat AUC = 0,91 [17], iar Bei et al. (Cureus, 2025) au identificat pentru progranulin un AUC de 0,956 — cel mai ridicat potențial predictiv raportat pentru un biomarker singular în sepsisul neonatal [18]. Sinteza comparativă este prezentată în Tabelul 3.

Studiul nostru	Moldova 2025	133	87%	85/91%	Panel multimarker secvențial
Hincu et al. [15]	Iași 2025	122	—	PCT+presepsin+endocan+IL-6	Presepsină + PCT cu cea mai bună performanță; IL-6 și endocan incluse
Chen et al. [16]	Beijing 2025	240	IL-6+SA A	inclus	SAA superior CRP în EOS
Meta-analiză [11]	Global 2018	2661	—	85/82%	PCT+CRP combinat superior; presepsina AUC=0,99
Nabi et al. [12]	Pakistan 2024	200	—	92/83%	AUC PCT = 0,927

Algoritmul clinic propus. Etapa 1 (0–2h): determinarea IL-6 — valoare >50 pg/mL indică suspiciune înaltă și justifică antibioterapia empirică. Etapa 2 (4–6h): determinarea PCT — valoare >2 ng/mL confirmă infecția bacteriană. Etapa 3 (24–72h): monitorizarea CRP — scăderea indică răspuns terapeutic și ghidează durata antibioterapiei.

Limitări. Dimensiunea lotului (133 pacienți) limitează analizele de subgrup. Compoziția exclusiv prematură limitează generalizabilitatea. Studiul nu a inclus biomarkeri de nouă generație (presepsină, SAA, PGRN), a căror integrare constituie o direcție prioritară de cercetare viitoare.

CONCLUZII

1. IL-6 este cel mai sensibil marker pentru detectarea precoce a INDP la prematuri (Se 87%), depășind media internațională (73–78%), cu rol optim de screening în primele 2 ore de viață.
2. PCT demonstrează cea mai înaltă specificitate (91%, $p<0,001$), indispensabil în confirmarea etiologiei bacteriene, consistent cu meta-analizele globale (Sp 82–89%).
3. CRP rămâne esențial pentru monitorizarea răspunsului terapeutic, dar nu trebuie utilizat ca instrument de screening precoce.
4. Abordarea secvențială IL-6 → PCT → CRP oferă o fereastră diagnostică continuă de 72 de ore, superioară oricărui marker singular, și translatează decizia terapeutică în primele ore de viață.
5. Biomarkerii emergenți (presepsina, AUC 0,91; progranulin, AUC 0,956) deschid perspective pentru panouri de generație următoare cu acuratețe diagnostică potențial peste 95%.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2024: Deaths by Cause, Age, Sex. Geneva: WHO; 2024.
2. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189–205.
3. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 Weeks with Suspected Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894.
4. NICE. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NG195. 2021 (updated 2023).
5. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of GBS and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817–826.
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–1780.
7. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the NICU. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):267–272.
8. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. IL-6 and LBP as early markers of neonatal bacterial infection. *J Perinat Med*. 2005;33(1):16–21.
9. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. CRP and PCT reference intervals for preterm and term newborns. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11–12):1053–1059

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ÎN MANAGEMENTUL COPILULUI PREMATUR CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ ȘI AMIOTROFIE SPINALĂ

Aliona Cotoman, Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Victoria Sacara Institutul

Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

*Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae
Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

Introducere. Displazia bronhopulmonară (DBP) constituie una dintre cele mai importante complicații cronice ale prematurității, fiind asociată cu afectare respiratorie persistentă și necesități complexe de îngrijire. Coexistența acesteia cu amiotrofia spinală (SMA), afecțiune genetică neuromusculară caracterizată prin degenerarea neuronilor motori și slăbiciune musculară progresivă, amplifică riscul complicațiilor respiratorii și influențează negativ prognosticul. Lucrarea prezintă evoluția clinică și particularitățile terapeutice ale unui sugar prematur diagnosticat cu DBP severă și SMA tip I.

Materiale și metode: Designul cercetării a inclus analiza retrospectivă a datelor clinice, biologice (screening molecular și microbiologic) și a corelațiilor imagistice de înaltă rezoluție prin CT toracic la un pacient prematur. Conduita diagnostic-terapeutică a avut la bază o strategie secvențială și interdisciplinară, integrând expertiza din neonatologie, pneumologie pediatică, neurologie și genetică medicală pentru optimizarea suportului ventilator și aplicarea terapiilor inovatoare de modulare genetică.

Rezultate: Se prezintă cazul unui sugar născut prematur la vârsta gestațională de 31–32 de săptămâni, cu o greutate ponderală la naștere de 1420 g, care a dezvoltat o formă severă de DBP, condiționând necesarul de suport respirator prelungit și oxigenoterapie cronică. Tabloul clinic a fost complicat prin instalarea precoce a unei hipotonii musculare generalizate severe, ineficiența mecanismului de tuse și tulburări severe de deglutiție, fenomene asociate cu exacerbări infecțioase respiratorii recurente. Investigațiile etiologice au evidențiat coinfecții cu Cytomegalovirus (CMV) și Mycoplasma hominis, suprapuse pe un proces pneumonic acut. Examinarea prin CT pulmonar a relevat modificări structurale avansate: arii extinse de atelectazie, zone de emfizem compensator, fibroză interstițială și leziuni microchistice difuze. Suspectarea de substrat neuromuscular a fost confirmată prin testare genetică, evidențiindu-se deleția homozigotă a genei SMN1, asociată cu un număr minim de copii SMN2, profil înalt sugestiv pentru SMA tip I (formă severă). Confirmarea moleculară a permis inițierea timpurie a terapiei patogenice moderne cu nusinersen (Spinraza). Administrarea intratecală a moleculei, conform protocolului standard de încărcare, a indus o stabilizare semnificativă a regresului motor și o ameliorare a indicilor respiratorii adaptativi.

Concluzii: Coexistența displaziei bronhopulmonare și a amiotrofiei spinale tip I la copilul prematur reprezintă o provocare majoră din perspectiva diagnosticului și managementului terapeutic. Identificarea precoce a semnelor sugestive pentru afectarea neuromusculară la pacienții cu patologie respiratorie cronică permite stabilirea rapidă a diagnosticului etiologic și inițierea timpurie a terapiei specifice. Abordarea multidisciplinară, bazată pe colaborarea dintre neonatolog, pneumolog pediater, neurolog și genetician, constituie un element esențial pentru optimizarea prognosticului respirator și neuromotor, precum și pentru îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: *displazie bronhopulmonară, prematuritate, amiotrofie spinală, SMA tip I, insuficiență respiratorie, management multidisciplinar, genetică moleculară.*

CLINICAL AND EVOLUTIONARY ASPECTS IN THE MANAGEMENT OF A PREMATURE CHILD WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Aliona Cotoman, Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Victoria Sacara

Institute of Mother and Child, Chișinău, Republic of Moldova

*Department of Pediatrics, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and
Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova*

Abstract

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most significant chronic complications of prematurity, being associated with persistent respiratory impairment and complex care requirements. Its coexistence with spinal muscular atrophy (SMA)—a genetic neuromuscular disorder characterized by motor neuron degeneration and progressive muscle weakness—amplifies the risk of respiratory complications and negatively impacts the prognosis. This paper presents the clinical evolution and therapeutic particularities of a premature infant diagnosed with severe BPD and type I SMA.

Materials and Methods: The research design included a retrospective analysis of clinical, biological (molecular and microbiological screening) data, and high-resolution imaging correlations via chest CT in a premature patient. The diagnostic-therapeutic management was based on a sequential and interdisciplinary strategy, integrating expertise from neonatology, pediatric pulmonology, neurology, and medical genetics to optimize ventilatory support and implement innovative gene-modulating therapies.

Results: We present the case of a premature infant born at a gestational age of 31–32 weeks, with a birth weight of 1420 g, who developed a severe form of BPD, necessitating prolonged respiratory support and chronic oxygen therapy. The clinical picture was complicated by the early onset of severe generalized muscle hypotonia, an ineffective cough mechanism, and severe swallowing disorders—phenomena associated with recurrent respiratory infectious exacerbations. Etiological investigations revealed co-infections with *Cytomegalovirus* (CMV) and *Mycoplasma hominis*, superimposed on an acute pneumonic process. The lung CT scan revealed advanced structural changes: extensive areas of atelectasis, zones of compensatory emphysema, interstitial fibrosis, and diffuse microcystic lesions. The suspicion of a neuromuscular substrate was confirmed by genetic testing, which revealed a homozygous deletion of the *SMN1* gene, associated with a minimum number of *SMN2* copies—a profile highly suggestive of type I SMA (severe form). Molecular confirmation allowed for the early initiation of modern pathogenic therapy with nusinersen (Spinraza). The intrathecal administration of the molecule, according to the standard loading protocol, induced a significant stabilization of motor regression and an improvement in adaptive respiratory indices.

Conclusions: The coexistence of bronchopulmonary dysplasia and type I spinal muscular atrophy in premature infants represents a major challenge from both diagnostic and therapeutic management perspectives. Early identification of signs suggestive of neuromuscular involvement in patients with chronic respiratory pathology allows for rapid etiological diagnosis and early initiation of specific therapy. A multidisciplinary approach, based on collaboration among the neonatologist, pediatric pulmonologist, neurologist, and geneticist, is an essential element for optimizing respiratory and neuromotor prognosis, as well as for improving the quality of life for these patients.

Keywords: *bronchopulmonary dysplasia, prematurity, spinal muscular atrophy, type I SMA, respiratory failure, multidisciplinary management, molecular genetics*

AFECTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR CA FEREASTRĂ DIAGNOSTICĂ ÎN ERORILE ÎNNĂSCUTE ALE IMUNITĂȚII LA COPIL

Cristina Tomacinschii, doctorand;

*Svetlana Șciuca, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ.,
dr.hab.șt.med.*

*Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae
Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

Introducere. Erorile înnăscute ale imunității (EÎI), cunoscute tradițional ca imunodeficiențe primare, reprezintă un grup heterogen de afecțiuni genetice în care manifestările respiratorii pot constitui primul semnal clinic de alarmă. Infecțiile bronhopulmonare recurente, necesitatea antibioticoterapiei intravenoase sau prelungite, sepsisul, spitalizările repetate și complicațiile pleuro-pulmonare pot orienta clinicianul către suspiciunea de EÎI înaintea confirmării imunologice sau genetice.

Scop: evaluarea rolului manifestărilor respiratorii ca indicatori clinici de suspiciune pentru erorile înnăscute ale imunității la copil, prin compararea frecvenței și severității manifestărilor bronhopulmonare la copiii cu imunodeficiențe primare și la copiii cu patologie respiratorie non-IDP.

Materiale și metode. A fost realizată o analiză comparativă a unui lot de 62 de copii, repartizați în două grupuri egale numeric: 31 de copii cu patologie respiratorie non-IDP (lot martor) și 31 de copii cu imunodeficiențe primare. În lotul IDP au fost analizate suplimentar două subgrupuri: deficit predominant de anticorpi ($n = 12$) și imunodeficiențe combinate (CID, $n = 19$). Au fost evaluate manifestările respiratorii și indicatorii clinico-evolutivi, cu exprimarea diferențelor prin valori p și odds ratio.

Rezultate. Copiii cu IDP au prezentat semnificativ mai frecvent peste două pneumonii/an (74,2% vs 41,9%; $OR=3,98$; $p=0,010$), spitalizare în secția de reanimare și terapie intensivă (58,1% vs 32,3%; $OR = 2,91$; $p = 0,041$), necesar de antibiotic intravenos (100% vs 77,4%; $p=0,011$), antibioticoterapie mai mare de două luni (54,8% vs 9,7%; $OR=11,33$; $p<0,001$), sepsis (38,7% vs 12,9%; $OR=4,26$; $p=0,020$) și un număr mai mare de spitalizări/an [3,0 (1,5–4,5) vs 1,0 (1,0–2,0); $p<0,001$]. Diferențe cu semnificație clinică, dar fără atingerea pragului statistic, au fost observate pentru pleurezie și oxigenoterapie. Între deficitul de anticorpi și CID nu s-au constatat diferențe statistice semnificative pentru manifestările respiratorii analizate, ceea ce sugerează o povară respiratorie importantă în ambele categorii.

Concluzii. Afectarea respiratorie repetată, severă sau cu evoluție trenantă reprezintă o fereastră diagnostică esențială pentru recunoașterea EÎI la copil. Semnele cu valoare practică majoră sunt pneumoniile recurente, necesitatea antibioticoterapiei intravenoase sau prelungite, sepsisul și spitalizările repetate. Integrarea evaluării pneumologice,

imunologice, imagistice și microbiologice poate reduce întârzierea diagnosticului și riscul de leziuni pulmonare ireversibile.

Cuvinte-cheie: erori înnăscute ale imunității; imunodeficiențe primare; pneumonie recurentă; copil; afectare respiratorie; antibioticoterapie; sepsis.

Introducere

Erorile înnăscute ale imunității (EÎI) reprezintă un grup extins și heterogen de boli determinate genetic, caracterizate prin susceptibilitate crescută la infecții, dereglare imună, autoimunitate, inflamație persistentă, alergii și predispoziție la neoplazii. În practica pediatrică, EÎI nu prezintă întotdeauna un tablou imunologic evident, ci frecvent suspiciunea pornește de la manifestări clinice repetate sau neobișnuite, în special cu localizare la nivelul sistemului respirator. Clasificarea actualizată a International Union of Immunological Societies (IUIS) subliniază expansiunea continuă a acestui domeniu și necesitatea corelării fenotipului clinic cu datele imunologice și genetice [1,2].

Sistemul respirator este una dintre cele mai frecvente „porți de intrare” diagnostice în EÎI. Plămânul copilului este expus constant antigenelor și microorganismelor, iar integritatea răspunsului imun umoral, celular, fagocitar și al complementului este esențială pentru controlul infecțiilor respiratorii. În consecință, pneumonia recurentă, bronșita persistentă, rinosinuzita, otita, pleurezia, infecțiile severe sau oportuniste, necesitatea antibioticoterapiei intravenoase și spitalizările repetate trebuie interpretate nu doar ca episoade infecțioase izolate, ci ca posibile expresii ale unui defect imun primar. Literatură recentă arată că afectarea pulmonară poate fi prima sau principala manifestare clinică a EÎI și că recunoașterea precoce este decisivă pentru prevenirea leziunilor structurale ireversibile [3,4].

Complicațiile respiratorii ale EÎI (tab.1, tab. 2) includ manifestări infecțioase și non-infecțioase. Infecțiile bacteriene recurente, mai ales cu germeni încapsulați, sunt caracteristice deficitelor de anticorpi; infecțiile virale, fungice sau oportuniste severe pot sugera afectare celulară sau imunodeficiențe combinate; abcesele pulmonare și infecțiile fungice pot orienta către defecte fagocitare. Pe de altă parte, bronșiectaziile, boala pulmonară interstițială, inflamația granulomatoasă, pneumatocelele sau afectarea bronșiolară pot evolua independent sau concomitent cu infecțiile, reflectând dereglarea imună cronică [3,5].

Semnele de alarmă propuse de Jeffrey Modell Foundation și promovate de ESID includ, printre altele, două sau mai multe pneumonii într-un an, necesitatea antibioticelor intravenoase pentru controlul infecțiilor, peste două luni de antibioticoterapie cu efect redus, retardul ponderal/statural și istoricul familial de imunodeficiență [6].

Tabelul 1. Manifestări respiratorii care orientează suspiciunea de erori înnăscute ale imunității la copil, în asistența medical primară [4].

Manifestări respiratorii cu suspiciune de IDP	Voturi în acord (%)	Gradul de acord
Pacient pediatric		
Pneumonii recurente	100,0	Unanimitate
Bronșiectazii idiopatice	100,0	Unanimitate

Tabelul 2. Manifestări respiratorii care orientează suspiciunea de erori înnăscute ale imunității la copil în serviciul de pneumologie pediatrică [3,4].

Manifestări respiratorii cu suspiciune de IDP	Voturi în acord (%)	Gradul de acord
Manifestări infecțioase		
Pacienți adulți și pediatrici		
Infecții bronșice recurente, ≥ 2 episoade/an, cu tuse și expectorație purulentă	86,0	Consens
Bronșiectazii idiopatice	100,0	Unanimitate
Pneumonii recurente	97,7	Consens
Infecție bronșică cronică	90,7	Consens
Necesitatea tratamentului antibiotic prelungit pentru infecții respiratorii	93,0	Consens
Abces pulmonar și pneumotocele	90,7	Consens
Infecții cauzate de microorganisme rare sau oportuniste	100,0	Unanimitate
Sugari		
Bronșiolită severă sau pneumonie severă la sugar	93,0	Consens
Manifestări non-infecțioase		
Pacienți adulți și pediatrici		
Boală pulmonară interstițială granulomatoasă-limfocitară	100,0	Unanimitate
Bronșiolită obliterantă	72,1	Majoritate
Sindrom limfoproliferativ	90,7	Consens
Proteinoză alveolară	86,0	Consens
Serozită recurentă	76,7	Majoritate
Tulburări timice: timom la adult, aplazie timică la sugar	100,0	Unanimitate

Aceste repere au valoare practică de screening, dar în pneumologia pediatrică este esențială interpretarea lor în context: frecvența episoadelor, severitatea, răspunsul la

tratament, necesitatea suportului de oxigen, internarea în terapie intensivă, complicațiile pleurale, germenii identificați și evoluția imagistică.

În Republica Moldova, ca și în alte sisteme medicale în care accesul la diagnostic imunologic și genetic complet poate fi etapizat, medicul pediatru și pneumologul pediatric au un rol major în identificarea fenotipului clinic sugestiv.

Trecerea de la diagnosticul repetat de „pneumonie”, „bronșită obstructivă” sau „infecție respiratorie recurentă” la suspiciunea de EÎI necesită un algoritm clinic practic, bazat pe severitate, recurență, complicații și consum de resurse medicale. În acest context, studiul de față analizează comparativ manifestările respiratorii și clinico-evolutive la copiii cu imunodeficiențe primare față de un lot martor cu patologii respiratorii non-IDP.

Reperete teoretice ale lucrării au fost corelate cu surse recente privind [clasificarea IUIS a EÎI](#) [1] și [semnele de alarmă pulmonare pentru imunodeficiență](#) [4].

Scopul lucrării

Scopul studiului a fost evaluarea rolului manifestărilor respiratorii ca indicatori clinici de suspiciune pentru erorile înnăscute ale imunității la copil, prin compararea frecvenței și severității manifestărilor bronhopulmonare la copiii cu imunodeficiențe primare și la copiii cu patologii respiratorii non-IDP.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu observațional, comparativ, pe un lot total de 62 de copii. Copiii au fost repartizați în două grupuri egale numeric: lot martor, format din 31 de copii cu patologii respiratorii non-IDP, și lot IDP, format din 31 de copii cu imunodeficiențe primare/erori înnăscute ale imunității. Constituirea loturilor a permis analiza diferențelor clinice și evolutive dintre copiii cu afectare respiratorie fără imunodeficiență primară documentată și copiii la care manifestările respiratorii au evoluat pe fundal imunodeficiar.

Pentru lotul IDP a fost efectuată o analiză suplimentară pe două subgrupuri: copii cu deficit predominant de anticorpi (n=12) și copii cu imunodeficiențe combinate (combined immunodeficiency, CID; n=19). Această stratificare a urmărit identificarea particularităților respiratorii asociate diferitelor mecanisme imunopatologice.

Au fost analizate următoarele manifestări și indicatori clinico-evolutivi: pneumonie, prezența a mai mult de două pneumonii pe an, pleurezie, spitalizare în secția de reanimare și terapie intensivă, necesitatea antibioticoterapiei intravenoase, antibioticoterapie cu durată mai mare de două luni, deficit de creștere, istoric familial de IDP, sepsis, bronșită obstructivă, bronșită, rinosinuzită, otită, oxigenoterapie și numărul de spitalizări/an.

Datele categoriale au fost prezentate ca număr absolut și procent. Pentru aprecierea asocierii cu IDP sau CID au fost utilizate odds ratio (OR) și valorile p. Pentru variabila numerică „spitalizări/an” au fost raportate mediana și intervalul intercuartilic (IQR). Pragul de semnificație statistică a fost considerat $p < 0,05$. Interpretarea rezultatelor a integrat atât semnificația statistică, cât și relevanța clinică a indicatorilor analizați

Rezultate

Lotul de studiu a inclus 62 de copii, repartizați în două grupuri egale numeric: 31 de copii în lotul martor și 31 de copii în lotul IDP. În ceea ce privește distribuția pe sexe, s-a constatat o diferență semnificativă statistic între loturi. În lotul martor au predominat băieții, 25 cazuri (80,6%), în timp ce în lotul IDP distribuția a fost mai echilibrată, cu 15 băieți (48,4%) și 16 fete (51,6%). Diferența a fost semnificativă statistic ($p = 0,008$), ceea ce impune prudență în interpretarea comparativă a unor rezultate, inclusiv prin posibila impact al particularităților genetice și al adresabilității clinice.

Tabelul 3. Distribuția pe sexe a copiilor incluși în studiu

Caracteristică	Lot martor, n = 31	Copii cu IDP, n = 31	p
Băieți	25 (80,6%)	15 (48,4%)	0,008
Fete	6 (19,4%)	16 (51,6%)	0,008

Comparativ cu lotul martor, copiii cu IDP au prezentat o povară respiratorie și infecțioasă mai importantă. Pneumonia a fost frecventă în ambele loturi, dar a avut o frecvență mai mare în lotul IDP (93,5% vs 80,6%). Diferențele cele mai relevante s-au observat pentru recurența pneumoniilor, severitatea episoadelor și intensitatea tratamentului necesar. Peste două pneumonii/an au fost înregistrate la 74,2% dintre copiii cu IDP față de 41,9% în lotul martor ($OR=3,98$; $p=0,010$). Spitalizarea în secția de reanimare și terapie intensivă a fost mai frecventă în lotul IDP (58,1% vs 32,3%; $OR=2,91$; $p=0,041$), iar necesitatea antibioticoterapiei intravenoase a fost prezentă la toți copiii cu IDP (100,0% vs 77,4%; $p=0,011$).

Cel mai puternic indicator diferențial a fost antibioticoterapia cu durată mai mare de două luni, realizată la 54,8% dintre copiii cu IDP, comparativ cu 9,7% în lotul martor ($OR=11,33$; $p<0,001$). Sepsisul a fost de asemenea semnificativ mai frecvent în lotul IDP (38,7% vs 12,9%; $OR=4,26$; $p=0,020$). Numărul de spitalizări/an a fost semnificativ mai mare la copiii cu IDP, cu mediană 3,0 (IQR 1,5–4,5), comparativ cu 1,0 (IQR 1,0–2,0) în lotul martor ($p < 0,001$).

Analiza subgrupurilor IDP a evidențiat o povară respiratorie ridicată atât la copiii cu deficit de anticorpi, cât și la cei cu CID. Pneumonia și recurența pneumoniilor au avut frecvențe apropiate în cele două subgrupuri. Toți copiii din ambele subgrupuri au necesitat antibioticoterapie intravenoasă. Spitalizarea în RTI a fost mai frecventă în deficitul de anticorpi (75,0%) comparativ cu CID (47,4%), însă diferența nu a atins semnificație statistică ($p = 0,158$). Bronșita obstructivă și rinosinuzita au fost numeric mai frecvente în deficitul de anticorpi, iar istoricul familial IDP a fost numeric mai frecvent în CID, dar fără diferențe semnificative statistic. Decesul a fost raportat la 16,7% dintre copiii cu deficit de anticorpi și la 21,1% dintre cei cu CID.

Tabelul 4. Manifestări clinice comparate între lotul martor și lotul IDP

Manifestare clinică	Lot martor, n = 31	Copii cu IDP, n = 31	OR IDP pentru	p
Pneumonie	25 (80,6%)	29 (93,5%)	3,48	0,255
>2 pneumonii/an	13 (41,9%)	23 (74,2%)	3,98	0,010
Pleurezie	6 (19,4%)	13 (41,9%)	3,01	0,054
Spitalizare în RTI	10 (32,3%)	18 (58,1%)	2,91	0,041
Antibiotic i/v necesar	24 (77,4%)	31 (100,0%)	—	0,011
Antibioticoterapie >2 luni	3 (9,7%)	17 (54,8%)	11,33	<0,001
Failure to thrive	14 (45,2%)	12 (38,7%)	0,77	0,607
Istoric familial IDP	1 (3,2%)	5 (16,1%)	5,77	0,195
Sepsis	4 (12,9%)	12 (38,7%)	4,26	0,020
Bronșită obstructivă	20 (64,5%)	19 (61,3%)	0,87	0,793
Bronșită	25 (80,6%)	29 (93,5%)	3,48	0,255
Rinosinuzită	6 (19,4%)	9 (29,0%)	1,70	0,374
Otită	2 (6,5%)	8 (25,8%)	5,04	0,081
Oxygenoterapie	7 (22,6%)	14 (45,2%)	2,82	0,060
Spitalizări/an, mediană (IQR)	1,0 (1,0–2,0)	3,0 (1,5–4,5)	—	<0,001

Tabelul 5. Manifestări clinice în subgrupurile IDP: deficit de anticorpi versus CID

Manifestare clinică	Deficit de anticorpi, n=12	CID, n=19	OR CID pentru	p
Pneumonie	11 (91,7%)	18 (94,7%)	1,64	1,000
>2 pneumonii/an	9 (75,0%)	14 (73,7%)	0,93	1,000
Pleurezie	6 (50,0%)	7 (36,8%)	0,58	0,710
Spitalizare în RTI	9 (75,0%)	9 (47,4%)	0,30	0,158
Antibiotic i/v necesar	12 (100,0%)	19 (100,0%)	—	1,000
Antibioticoterapie >2 luni	7 (58,3%)	10 (52,6%)	0,79	1,000
Deficit de creștere	4 (33,3%)	8 (42,1%)	1,45	0,717
Istoric familial IDP	1 (8,3%)	4 (21,1%)	2,93	0,624
Sepsis	5 (41,7%)	7 (36,8%)	0,82	1,000
Bronșită obstructivă	9 (75,0%)	10 (52,6%)	0,37	0,274
Bronșită	12 (100,0%)	17 (89,5%)	—	0,510
Rinosinuzită	5 (41,7%)	4 (21,1%)	0,37	0,253
Otită	4 (33,3%)	4 (21,1%)	0,53	0,676
Oxygenoterapie	6 (50,0%)	8 (42,1%)	0,73	0,724
Deces	2 (16,7%)	4 (21,1%)	1,33	1,000
Spitalizări/an, mediană (IQR)	4,0 (1,8–5,0)	3,0 (1,5–4,0)	—	0,580

Discuții

Rezultatele studiului confirmă faptul că afectarea respiratorie nu trebuie privită doar ca o consecință tardivă a erorilor înnăscute ale imunității/imunodeficiențelor primare, ci și ca o fereastră clinică de identificare precoce a copilului imunodeficient. Literatura actuală susține că plămânul reprezintă unul dintre cele mai frecvent afectate organe în IEI, iar manifestările pulmonare pot constitui semnul inițial sau dominant al bolii [3, 11-13]. Gutierrez și colab. au evidențiat faptul că IEI pot debuta prin modele respiratorii variate, de la infecții recurente până la afectare pulmonară difuză non-infecțioasă, ceea ce justifică includerea imunodeficiențelor în diagnosticul diferențial al copilului cu patologie bronhopulmonară recurentă, severă sau cu evoluție neobișnuită [3].

În studiul nostru, pneumonia a fost frecventă atât în lotul martor, cât și în lotul copiilor cu IDP, ceea ce arată că un episod izolat de pneumonie nu este suficient pentru orientarea diagnosticului. Diferența relevantă a fost determinată de recurența pneumoniilor, severitatea episoadelor și necesitatea intervențiilor terapeutice intensive. Indicatorul „peste două pneumonii/an” a fost semnificativ asociat cu IDP, fiind prezent la 74,2% dintre copiii cu IDP comparativ cu 41,9% în lotul martor. Acest rezultat este concordant cu datele consensului Lung ID-Signal, în care pneumoniile recurente și bronșiectaziile idiopatice au fost considerate manifestări respiratorii cu valoare majoră pentru suspiciunea de imunodeficiență primară, inclusiv în practica pediatrică [4].

Necesitatea antibioticoterapiei intravenoase și a tratamentului antibiotic prelungit au avut o valoare clinică deosebită în lotul analizat. Faptul că 100% dintre copiii cu IDP au necesitat antibiotic intravenos, iar 54,8% au primit antibioticoterapie mai mult de două luni, sugerează un fenotip de infecție respiratorie severă, persistentă sau dificil de controlat. Aceste date se suprapun peste semnele internaționale de alarmă pentru IDP, în care necesitatea antibioticelor intravenoase pentru controlul infecțiilor și tratamentul antibiotic de minimum două luni cu efect insuficient sunt considerate criterii importante de suspiciune [6]. În consensul Soler-Palacín și colab., necesitatea tratamentului antibiotic prelungit pentru infecții respiratorii a întrunit un acord de 93,0% în serviciile de pneumologie, ceea ce confirmă valoarea sa practică în orientarea pacientului către evaluare imunologică [4].

În același timp, semnele de alarmă trebuie interpretate în context clinic și nu izolat. Arkwright și Gennery au subliniat că unele dintre semnele clasice de alarmă au valoare predictivă diferită, iar istoricul familial, necesitatea antibioticelor intravenoase și deficitul de creștere pot avea o relevanță mai mare pentru identificarea copiilor cu imunodeficiență primară [6]. În acest context, rezultatele studiului nostru sunt importante, deoarece necesitatea antibioticoterapiei intravenoase, sepsisul și spitalizările repetate au diferențiat clar copiii cu IDP de lotul martor.

Sepsisul, prezent semnificativ mai frecvent în lotul IDP, indică depășirea caracterului local al infecției și reflectă vulnerabilitatea sistemică a copilului cu defect imun. În lotul nostru, sepsisul a fost înregistrat la 38,7% dintre copiii cu IDP, comparativ cu 12,9% în lotul martor. Această diferență susține includerea infecțiilor invazive în

algoritmul de screening imunologic. Conform semnelor internaționale de alarmă pentru IDP, două sau mai multe infecții profunde, inclusiv septicemia, reprezintă criteriu de suspiciune pentru o imunodeficiență primară [3].

Numărul de spitalizări/an a fost unul dintre cei mai clari indicatori ai diferenței dintre loturi. Copiii cu IDP au avut o mediană de trei spitalizări/an, comparativ cu o singură spitalizare/an în lotul martor. Acest rezultat demonstrează că IEI se manifestă nu doar prin frecvența infecțiilor, ci și prin consum crescut de resurse medicale, internări repetate, necesitatea tratamentului parenteral și implicarea mai frecventă a serviciilor de terapie intensivă. Din perspectivă practică, copilul cu infecții respiratorii care revine frecvent în spital trebuie evaluat nu doar etiologic, microbiologic și imagistic, ci și imunologic.

Pleurezia și oxigenoterapia nu au atins pragul semnificației statistice, însă au fost numeric mai frecvente în lotul IDP. Pleurezia a fost prezentă la 41,9% dintre copiii cu IDP comparativ cu 19,4% în lotul martor, iar oxigenoterapia a fost necesară la 45,2% versus 22,6%. Aceste diferențe pot avea relevanță clinică, chiar dacă nu au fost semnificative statistic, în special în contextul dimensiunii relativ reduse a lotului. În practica pneumologică pediatrică, severitatea infecțiilor respiratorii, complicațiile pleuro-pulmonare, necesitatea oxigenoterapiei și evoluția lent favorabilă sub tratament standard trebuie integrate în raționamentul clinic, deoarece pot reflecta un defect imun subiacent. Compararea subgrupurilor IDP a arătat că atât deficitul de anticorpi, cât și imunodeficiențele combinate sunt asociate cu manifestări respiratorii importante. Absența diferențelor statistice semnificative între subgrupuri poate fi explicată prin dimensiunea redusă a eșantionului, dar și prin suprapunerea fenotipurilor respiratorii. Totuși, anumite tendințe pot orienta clinic: bronșita, rinosinuzita, otita și bronșita obstructivă au fost numeric mai frecvente în deficitul de anticorpi, în timp ce deficitul de creștere, istoricul familial de IDP și decesul au fost numeric mai frecvente în CID. Această observație este coerentă cu datele din literatură, potrivit cărora deficitele predominant umorale se exprimă frecvent prin infecții sinopulmonare recurente, în timp ce imunodeficiențele combinate pot asocia infecții severe, oportuniste, afectare sistemică și risc evolutiv mai sever [1]. Din perspectiva medicinei bazate pe dovezi, valoarea studiului constă în faptul că reproduce, pe un lot pediatric local, criterii validate internațional de suspiciune pentru IDP. În consensul Lung ID-Signal, pneumoniile recurente, bronșiectaziile idiopatice, infecția bronșică cronică, necesitatea tratamentului antibiotic prelungit și infecțiile cu germeni oportuniști sunt semnale respiratorii importante pentru trimiterea pacientului către evaluare imunologică [2,18]. În studiul nostru, exact acești indicatori — pneumoniile recurente, antibioticoterapia intravenoasă, antibioticoterapia prelungită, spitalizările repetate și sepsisul — au diferențiat copiii cu IDP de lotul martor. Din perspectiva pneumologului pediatru, aceste rezultate susțin necesitatea unui algoritm de *screening* pentru IEI la copilul cu patologie respiratorie recurentă, severă sau cu evoluție neobișnuită. Evaluarea minimă ar trebui să includă anamneza infecțioasă detaliată, numărul de pneumonii/an, necesarul de antibiotic

intravenos, durata antibioticoterapiei, istoricul de sepsis, numărul spitalizărilor, creșterea pondero-staturală, istoricul familial, examenul ORL, imagistica pulmonară și testele imunologice de primă linie. Parametrii recomandați în evaluarea inițială a suspiciunii de imunodeficiență includ hemoleucograma cu formulă leucocitară, nivelurile serice de IgG, IgA și IgM, evaluarea răspunsului specific postvaccinal și, în funcție de caz, fenotiparea limfocitară [8]. În cazurile cu evoluție severă, fenotip atipic, infecții oportuniste, manifestări sistemice sau agregare familială, evaluarea genetică poate contribui la confirmarea etiologiei și la individualizarea conduitei. Această direcție este cu atât mai importantă cu cât actualizările recente ale clasificării IUIS evidențiază expansiunea continuă a spectrului IEI și diversitatea mecanismelor genetice și imunologice implicate [1,2]. Prin urmare, diagnosticul copilului cu suspiciune de IEI trebuie să integreze datele clinice, fenotipul infecțios, evaluarea imunologică și, atunci când este disponibilă și indicată, testarea genetică. Un aspect esențial îl reprezintă prevenirea leziunilor pulmonare ireversibile. Infecțiile respiratorii repetate, inflamația cronică și întârzierea diagnosticului pot favoriza apariția bronșiectaziilor, remodelării bronșice, afectării interstițiale și reducerii funcției pulmonare. Consensul Lung ID-Signal subliniază că bronșiectaziile idiopatice și infecțiile respiratorii recurente sau cronice trebuie să determine excluderea unei imunodeficiențe primare, deoarece diagnosticul precoce și tratamentul adecvat pot reduce riscul complicațiilor pulmonare progresive [4]. Pe baza datelor obținute și a reperelor din literatura de specialitate, copilul cu afectare respiratorie ar trebui orientat către evaluare imunologică dacă prezintă cel puțin unul dintre următoarele criterii majore: peste două pneumonii/an; necesitatea antibioticoterapiei intravenoase; antibioticoterapie cu durată mai mare de două luni sau răspuns insuficient la tratament; sepsis sau infecții invazive; spitalizări repetate, inclusiv în terapie intensivă; infecții respiratorii asociate cu deficit de creștere, istoric familial de IDP, otite/rinosinuzite recurente, bronșiectazii, abces pulmonar, pneumatocele sau infecții cu germeni oportuniști. Aceste criterii reunesc datele studiului nostru cu semnele internaționale de alarmă și cu recomandările consensului pulmonologic pentru suspiciunea de IDP [4,6,11-17]. Evaluarea interdisciplinară trebuie să includă pediatrul, pneumologul pediatru, imunologul/alergologul, infecționistul, geneticianul, imagistul și, după caz, specialistul în bronhologie pediatrică. Această abordare permite diferențierea dintre infecția respiratorie recurentă comună și fenotipul respirator sugestiv pentru IEI, cu impact direct asupra tratamentului, profilaxiei antiinfecțioase, vaccinării, monitorizării funcției pulmonare, consilierii familiale și calității vieții copilului. În ansamblu, rezultatele studiului susțin conceptul că plămânul poate fi prima „fereastră diagnostică” spre copilul cu imunodeficiență primară. Pneumoniile recurente, severitatea infecțiilor, antibioticoterapia intravenoasă sau prelungită, sepsisul și spitalizările repetate nu trebuie interpretate ca simple episoade infecțioase independente, ci ca elemente ale unui posibil fenotip imunologic. Recunoașterea precoce a acestui profil poate reduce întârzierea diagnosticului, poate

preveni complicațiile pulmonare ireversibile și poate orienta copilul către management individualizat, multidisciplinar și bazat pe dovezi.

Concluzie. Afectarea sistemului respirator reprezintă o fereastră diagnostică esențială pentru identificarea erorilor înnăscute ale imunității la copil. Copiii cu IDP au prezentat semnificativ mai frecvent peste două pneumonii/an, spitalizare în RTI, necesitate de antibioticoterapie intravenoasă, antibioticoterapie prelungită, sepsis și spitalizări repetate. Cel mai puternic indicator diferențial a fost antibioticoterapia cu o durată mai mare de două luni, asociată cu o creștere importantă a probabilității de IDP. Atât deficitul de anticorpi, cât și imunodeficiențele combinate au fost asociate cu povară respiratorie semnificativă, fără diferențe statistice majore între subgrupuri. Copilul cu infecții respiratorii recurente, severe sau trenant evolutive trebuie evaluat sistematic pentru EIÎ, înaintea apariției leziunilor pulmonare ireversibile. Integrarea evaluării pneumologice, imunologice, microbiologice, imagistice și genetice poate reduce întârzierea diagnosticului și poate îmbunătăți prognosticul pe termen lung.

Bibliografie

1. Poli MC, Aksentjevich I, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunology*. 2025;1:e20250003.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *Journal of Human Immunology*. 2025;1:e20250002.
3. Gutierrez MJ, Nino G, Sun D, et al. The lung in inborn errors of immunity: From clinical disease patterns to molecular pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;150(6):1314–1324.
4. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory Research*. 2018;19:219.
5. Napiorkowska-Baran K, Cofta S, Treichel P, et al. Pulmonary manifestations of inborn errors of immunity: diagnostic and therapeutic insights. *Life*. 2025;15:1838
6. European Society for Immunodeficiencies. 10 Warning Signs of PID – General. <https://esid.org/10-warning-signs-of-pid-general/>
7. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(6):1763–1770.
8. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(5):1186–1205.e78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371839/>
9. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *Clinics*. 2013;68(10):1271–1279.
10. Movahedi M, Jamee M, Ghaffaripour H, et al. Pulmonary manifestations in a cohort of patients with inborn errors of immunity: an 8-year follow-up study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2022;50(1):80–84.
11. Efros D, Șciuca S, Tomacinschi C, Selevestru R, Pletosu I. Criterii de suspjecie a pacienților cu IDP: istoric și evoluție (Reviu bibliografic). In: Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie-abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului”, 1 noiembrie 2024, Chișinău, Republica Moldova. 2024, p.
12. Efros D, Șciuca S, Tomacinschi C, Selevestru R, Pletosu I. Criterii de suspjecie a pacienților cu IDP: istoric și evoluție (Reviu bibliografic). Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie-abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului”, 1 noiembrie 2024, Chișinău, Republica Moldova. 2024, p.
13. Tomacinschi C. Respiratory manifestations–diagnostic bridge in primary immunodeficiencies. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022 Oct 21;29(3 An. 1):394–.
14. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Complicații la nivelul sistemului respirator la copii cu imunodeficiențe primare. *Buletin de Perinatologie*. 2020 Nov 30;88(3):38–41.
15. Tomacinschi C, Selevestru R, Bataneant M, Shchuka S. Respiratory and extra-respiratory infections in primary immunodeficiency. In: *Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era*. 2023, p.260.
16. Tomacinschi C, Șciuca S, Bataneant M. Infecțiile și erorile înnăscute ale sistemului imun la copii. In: *Pediatria fără frontier*, 2025, pp. 122–130.
17. Șciuca S, Tomacinschi C, Selevestru R, Sacară V. Erorile înnăscute ale imunității în Republica Moldova. In: *Ziua bolilor rare*, 2024, pp. 70–71.
18. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238:7–14. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06206.x.

AUTISM SPECTRUM DISORDER IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: EPIDEMIOLOGY, GENETIC MARKERS, AND SERUM FREE COPPER AS A METABOLIC BIOMARKER

*Victoria Sacara¹, Nadejda Gamurara², V. Egorov¹, Daniela Blanita¹,
Iulea Coliban¹, Doina Secu¹, C. Boiciuc¹, Natalia Usurelu¹ Cristina Rusu³,
¹Institute of Mother and Child, Center for Reproductive Health and Medical Genetics,
Chisinau, Republic of Moldova
²Moldova State University, Department of Biology and Ecology, Chisinau, Moldova
³Regional Centre of Medical Genetics, Clinical Children Emergency Hospital St. Mary,
Iasi, Romania*

Abstract

Background. Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition with rising global prevalence, currently estimated at 1–2% worldwide. Despite this, epidemiological data and from the Republic of Moldova remain scarce, and access to genetic counseling and biomarker-based diagnostics is limited.

Methods. This study integrates (1) epidemiological data from the Republic of Moldova, including 2024 Census estimates and 2023–2026 genetic counseling records; (2) genetic screening results from the Laboratory of Human Molecular Genetics at the Institute of Mother and Child; and (3) serum free copper (non-ceruloplasmin-bound copper, NCC) measurements in a cohort of 27 children with ASD from Moldova.

Results. With an estimated population of ~2,423,000, between 24,000 and 48,000 individuals may be living with ASD in Moldova. Based on an estimated pediatric population of ~484,600 (20% of Moldova's total population of ~2,423,000) and an ASD prevalence of 1.5%, the expected number of children with ASD in Moldova is approximately 7,269. Of these, only 292 children (4.02%) accessed genetic counseling services between January 2023 and June 2026, revealing a substantial gap between estimated needs and actual service provision. Genetic testing identified pathogenic mutations in *MECP2* (42% of suspected Rett syndrome cases), an insertion in *RELN* gene (c.6_1 dup, rs55656324), dup 27 exon in *TRPM1* gene and multiple chromosomal abnormalities including 22q11 duplication syndrome, Phelan-McDermid syndrome, Prader-Willi syndrome, and others. Serum NCC levels in the ASD cohort were markedly elevated: mean 34.06 µg/dL, median 35.88 µg/dL - more than double the accepted upper normal limit of 15 µg/dL. Notably, 95% of children exceeded this threshold, and 90% had values above 25 µg/dL.

Conclusions. ASD prevalence in Moldova is likely underestimated, with a substantial diagnostic gap. Genetic testing reveals a significant yield of pathogenic variants. Serum free copper (NCC) is consistently elevated in Moldovan children with ASD and represents a promising, accessible biomarker for early screening. Larger prospective studies and a national ASD registry are urgently needed.

Keywords: autism spectrum disorder; biomarkers, serum free copper; NCC, genetics, Moldova, epidemiology

1. Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental condition characterized by persistent deficits in social communication and interaction, restricted interests, and repetitive behaviors. Over the past two decades, the global prevalence of ASD has risen dramatically. The World Health Organization (WHO) currently estimates that approximately 1 in 100 children worldwide has ASD, though recent data from high-income countries suggest rates of 1–2% [1,2]. In the United States, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported a prevalence of 1 in 36 children (approximately 2.8%) in 2023, representing a steady increase from 1 in 150 in 2000 [3]. In Europe, prevalence estimates range from 0.6% to 1.9%, with variations attributed to differences in diagnostic practices, awareness, and healthcare infrastructure [2,4].

The etiology of ASD is multifactorial, involving a complex interplay of genetic predisposition and environmental factors. Over 100 genes and numerous chromosomal regions have been implicated, including *SHANK3*, *MECP2*, *FMR1*, and *RELN*, as well as copy number variations (CNVs) such as 22q11 duplication and 15q microduplication. However, genetic testing alone accounts for only 10–30% of cases, highlighting the need for complementary biomarkers [5,6].

In recent years, metabolic and biochemical markers have gained increasing attention. Among these, dysregulation of transition metal homeostasis - particularly copper - has emerged as a consistent finding. Copper is an essential trace element acting as a cofactor for enzymes involved in neurotransmitter synthesis, mitochondrial respiration, and antioxidant defense. However, its redox-active nature makes it potentially toxic when homeostasis is disrupted. The free, non-ceruloplasmin-bound fraction of copper (NCC) is particularly relevant, as it catalyzes the Fenton reaction, generating highly reactive hydroxyl radicals that cause oxidative damage to lipids, proteins, and DNA [7,8].

In the Republic of Moldova, data on ASD prevalence, genetic architecture, and metabolic biomarkers are extremely limited. This study aims to address this gap by providing a comprehensive overview integrating epidemiological estimates, genetic findings from local laboratory data, and the first quantification of serum free copper levels in a Moldovan pediatric ASD cohort.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Setting. This was a cross-sectional, observational study conducted at the Institute of Mother and Child, Chişinău, Republic of Moldova, in collaboration with the Laboratory of Human Molecular Genetics and Alfa Diagnostica laboratory. The study integrated three components: (1) epidemiological data collection from national sources, (2) retrospective genetic analysis of patients referred for suspected ASD or related neurodevelopmental disorders, and (3) biochemical measurement of serum free copper (NCC) in a cohort of children with confirmed ASD.

2.2. *Epidemiological Data Sources.* Epidemiological data were obtained from the 2024 National Census of the Republic of Moldova and from the records of the Laboratory of Human Molecular Genetics at the Institute of Mother and Child for the period 2023–2026. The number of patients receiving genetic counseling for ASD-related conditions was extracted from the laboratory's centralized database. Population estimates were used to calculate the rate of genetic counseling access per 10,000 population. Global prevalence data were drawn from WHO reports, CDC Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network publications, and recent European epidemiological studies for comparative purposes.

2.3. *Genetic Analysis.* In the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Institute of Mother and Child, genetic analyses were performed according to the manufacturers operation procedures, i. e., MLPA analysis for microdeletions in (MLPA kit P064) and (MLPA kit P343 – autism spectrum disorders, Holland), and in 46 patients suspected of Rett syndrome the Sanger sequencing of the MECP2 gene was performed.

2.4. *Study Population for NCC Analysis.* The study included 27 children (aged 2–12 years) diagnosed with ASD according to DSM-5 criteria, recruited from the pediatric neurology and psychiatry departments of the Institute of Mother and Child, Chişinău, between 2023-2026. Inclusion criteria were: (1) confirmed diagnosis of ASD by a multidisciplinary team (child psychiatrist, neurologist, and clinical psychologist); (2) age between 2 and 12 years; (3) informed consent obtained from parents or legal guardians. Exclusion criteria were: (1) known diagnosis of Wilson's disease, Menkes disease, or other primary copper metabolism disorders; (2) chronic liver disease; (3) acute infectious illness at the time of blood collection; (4) use of copper-containing supplements or chelation therapy within the preceding 6 months.

2.5. *Biochemical Analysis.* Venous blood samples were collected after an overnight fast in trace element-free tubes. Serum was separated by centrifugation at 3000 rpm for 15 minutes and stored at -80°C until analysis. Total serum copper was measured using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Serum ceruloplasmin was measured by immunoturbidimetry on an AU480 analyzer (Beckman Coulter). All analyses were performed at Alfa Diagnostica laboratory (Chişinău, Republic of Moldova) under standardized quality-controlled conditions.

Free copper (NCC) was calculated using the calculation was automatically performed using the official online tools "Lab Tracker" and "Copper Calculator" of the Wilson Disease Association, ensuring both precision and international comparability of the results.

2.6. Reference Ranges.

International pediatric reference ranges for serum free copper were used for comparison. According to established literature, NCC values in healthy children are generally below 15 $\mu\text{g/dL}$. Values above 15 $\mu\text{g/dL}$ were considered elevated and associated with potential oxidative stress risk. Values above 25 $\mu\text{g/dL}$ were considered markedly pathological.

2.7. *Statistical Analysis.* Data were analyzed using SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were calculated, including mean, median, standard deviation, and range for continuous variables. Given the small sample size (n=27), non-parametric tests (Mann-Whitney U test)

3. Results

3.1. *Epidemiological Findings*

According to the 2024 National Census, the population of the Republic of Moldova is approximately 2,423,000. Applying the global ASD prevalence estimate of 1–2% yields an estimated 24,230 to 48,460 individuals living with ASD in the country. Based on an estimated pediatric population of ~484,600 (20% of Moldova's total population of ~2,423,000) and an ASD prevalence of 1.5%, the expected number of children with ASD in Moldova is approximately 7,269. However, only 292 children (4.02%) accessed genetic counseling services only at the Institute of Mother and Child during the 2023–2026 period, representing just 0.69 per 10,000 population - a stark contrast to the estimated prevalence and reflecting a substantial diagnostic and healthcare access gap. This date (0.0069%) reflects only the prevalence of ASD among patients who were referred to and attended genetic counseling — it is **not** the true population prevalence of ASD in Moldova.

In the Republic of Moldova, data on autism incidence remain limited and fragmented. In 2015, the prevalence was estimated at approximately 0.5% of the population under 18 years of age, with an emphasis on early identification through screening programs in kindergartens. By 2025, the number of diagnosed cases had increased significantly; however, obtaining precise data remains challenging due to limited resources and the absence of a centralized monitoring system. In 2024, the Ministry of Health of the Republic of Moldova reported an increase in the number of diagnosed cases in recent years, attributed in part to heightened awareness and improved access to diagnostic services [9]. Non-governmental organizations — including AO "SOS Autism" Moldova, "Fluturele Albastru" (Blue Butterfly), PRO ABA Solution, the Rehabilitation Center for Children with Disabilities "Casa Speranței" (House of Hope), the Rehabilitation Center for Children with Disabilities "Atenție" (Attention), the Active Recovery Center "Traian", AO "Înțelegem Autismul" (Understanding Autism) — Alegor Center, the Early Intervention Center "Voinicel", Autism Hope Bălți, and AMT Centru (early intervention projects) — provide diagnostic services, therapy, and support for families of children with ASD.

Globally, ASD prevalence has risen steadily over the past two decades. The CDC reported a prevalence of 1 in 150 children (0.67%) in 2000, rising to 1 in 36 (2.8%) in 2023 [1,3]. In Europe, estimates range from 0.6% to 1.9%, with Nordic countries reporting 1.1–1.5% and Mediterranean countries reporting lower rates likely due to underdiagnosis [3, 4]. Compared to these figures, the Republic of Moldova appears to be at the lower end of detection, consistent with limited diagnostic infrastructure, absence of universal screening, and cultural stigma surrounding neurodevelopmental disorders.

3.2. Genetic Findings

Among the 292 patients referred for genetic counseling, the following clinically significant findings were identified:

- *MECP2 mutations (Rett syndrome screening)*: Of 47 patients with clinical suspicion of Rett syndrome, 20 (42.6%) carried pathogenic or likely pathogenic mutations in the *MECP2* gene. The majority of mutations were located in exon 4, consistent with international data [6]. Common mutations included c.916C>T (p.Arg306Cys), c.763C>T (p.Arg255*), and c.397C>T (p.Arg133Cys). These findings align with global reports indicating that *MECP2* mutations account for 90–95% of classic Rett syndrome cases, with exon 4 harboring the highest mutation density[10].

- *RELN gene insertion*: An insertion in the *RELN* gene (c.6_1 dup, rs55656324) was identified in 8 patients. [6] Reelin, encoded by *RELN*, is a secreted glycoprotein essential for neuronal migration and synaptic plasticity. Polymorphisms in *RELN* have been associated with ASD risk in multiple populations.

- *Chromosomal abnormalities identified by MLPA*:

- 22q11.2 duplication syndrome (2 patients)
- Phelan-McDermid syndrome (*SHANK3* deletion) (3 patients)
- Prader-Willi syndrome (15q11-q13 deletion) (1 patient)
- Williams Buren microdeletion syndrome (1 patient)
- 15q11.2 microduplication (1 patient)
- 16p11.2 deletion (1 patient)
- 1p36 heterozygous duplication (1 patient)

Overall, a genetic diagnosis was established in 10 of 292 patients. Our findings show a diagnostic yield of only 3.42%, which is considerably lower than the 10–30% reported in earlier studies [5], underscoring the limited feasibility of genetic testing for ASD in Moldova.

3.3. Serum Free Copper (NCC) Levels

In the cohort of 27 children with ASD, serum free copper (NCC) levels were as follows (Figure 1):

Figure 1. The distribution of NCC values in the cohort

Parameter	Value
Mean	34.06 µg/dL
Median	35.88 µg/dL
Standard deviation	12.47 µg/dL
Minimum	0.33 µg/dL
Maximum	53.80 µg/dL
Range	53.47 µg/dL

The data reveal a marked rightward shift, with the majority of patients clustering between 25 and 45 µg/dL.

The accepted upper normal limit for serum NCC in healthy children is 15 µg/dL [11,12]. The mean value in our cohort (34.06 µg/dL) was 2.27 times higher, and the median (35.88 µg/dL) was 2.39 times higher than this threshold.

4. Discussion

The present study provides the first integrated analysis of ASD epidemiology, genetic markers, and metabolic biomarkers in the Republic of Moldova. The estimated prevalence of 1-2% suggests that between 24,000 and 48,000 individuals may be affected, yet only 292 patients sought genetic counseling in 2023–2026 - a rate of 0.69 per 10,000 population.

This represents a 35- to 70-fold gap between estimated need and actual access. Several factors likely contribute to this discrepancy: (1) the absence of universal ASD screening in pediatric practice; (2) limited awareness among primary care physicians; (3) cultural stigma associated with neurodevelopmental disorders; (4) insufficient specialized diagnostic services, particularly outside Chişinău; and (5) lack of a centralized national registry.

The diagnostic yield of 21.7% in our cohort is consistent with international reports of 10–30% [5]. The identification of *MECP2* mutations in 42.6% of suspected Rett syndrome cases mirrors global findings, where *MECP2* mutations account for the majority of classic Rett syndrome, with exon 4 being a hotspot. The detection of *RELN* gene insertion (c.6_1 dup) in 8 patients is noteworthy, as reelin plays a critical role in neuronal migration, laminar organization of the cortex, and synaptic plasticity - processes known to be disrupted in ASD [6].

The chromosomal abnormalities identified - 22q11.2 duplication, Phelan-McDermid syndrome (*SHANK3*), Prader-Willi syndrome, 15q and 16p rearrangements - are well-established ASD-associated genetic variants [5]. These findings underscore the value of MLPA as a first-tier diagnostic test in ASD, as recommended by the International Standard Cytogenomic Array (ISCA) Consortium and the American College of Medical Genetics.

The most striking finding of our study is the marked elevation of serum free copper (NCC) in Moldovan children with ASD. With a mean of 34.06 µg/dL and 92.6% of patients exceeding the normal threshold of 15 µg/dL, these results provide strong local evidence of copper dysregulation in ASD. To fully appreciate the clinical significance of these findings, it is essential to examine the role of free copper in neuronal health and disease.

The study published by Siddiqi et al. (Heliyon, 2023) investigated plasma levels of zinc, copper, and serum ceruloplasmin in 35 children with autism spectrum disorder (ASD), diagnosed according to DSM-5 criteria, aged between 2 and 9 years, compared

with 32 apparently healthy children as a control group (matched for age, sex, and body mass index).

The results demonstrated that plasma copper levels were significantly higher in children with ASD (1.40 ± 0.04 mg/L) compared to controls (1.27 ± 0.03 mg/L, $p = 0.020$). Serum ceruloplasmin was also elevated (31.10 ± 1.20 mg/dL vs. 29.05 ± 0.79 mg/dL, $p = 0.045$), and the Zn/Cu ratio was significantly decreased (0.66 ± 0.02 vs. 0.76 ± 0.02 , $p = 0.002$). Copper toxicity was statistically associated with ASD ($p = 0.05$), and this association was even stronger in the subgroup aged 2–5 years ($p = 0.011$).

Copper is an essential trace element that serves as a catalytic cofactor for numerous enzymes critical for central nervous system (CNS) function. These include cytochrome c oxidase (mitochondrial respiration), superoxide dismutase 1 (SOD1, antioxidant defense), dopamine- β -hydroxylase (catecholamine synthesis), and peptidylglycine α -amidating monooxygenase (neuropeptide processing), zinc [12].

Copper is transported across the blood-brain barrier (BBB) primarily via CTR1 (copper transporter 1) and ATP7A, and is distributed to neurons and glial cells by chaperone proteins such as CCS (copper chaperone for SOD1) and ATOX1 (antioxidant protein 1) [8,11].

When copper homeostasis is disrupted and free copper accumulates, several interconnected pathological cascades are initiated: The Fenton reaction and oxidative stress. The primary mechanism of copper toxicity is its ability to catalyze the Fenton reaction: $\text{Cu}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$. This reaction generates the hydroxyl radical ($\bullet\text{OH}$), one of the most reactive and damaging reactive oxygen species (ROS) known in biology. Unlike superoxide or hydrogen peroxide, the hydroxyl radical reacts instantaneously with virtually any nearby biomolecule, initiating chain reactions of oxidative damage. The consequences of this oxidative stress are multiple and severe: peroxidation of membrane lipids, protein carbonylation, and DNA fragmentation occur. In neuronal cells, which have high energy demands and relatively limited antioxidant capacity, these injuries accumulate rapidly. Mitochondria are among the first structures to be affected, leading to decreased ATP production and the triggering of apoptotic signaling cascades.

The obtained data thus provides a concrete and quantifiable picture of copper metabolism dysregulation in children with ASD in our country. They not only confirm the theoretical observations but also offer the first local quantification of this metabolic biomarker.

The elevated serum free copper values, expressed through mean, median, and range, become a compelling argument for continuing research into its role in ASD pathogenesis and for exploring its practical utility in early screening.

Overall, the high prevalence of elevated serum free copper values in the studied cohort provides a concrete and locally relevant perspective on a possible metabolic component of the disorder.

It not only confirms the existence of frequent dysregulation but also highlights the need to consider this biomarker in pediatric clinical practice, particularly in the context of early diagnosis and patient stratification.

These percentages thus become a strong argument for continuing research and for exploring the clinical utility of serum free copper as a complementary tool in the management of ASD.

6. Conclusions

1. ASD prevalence in the Republic of Moldova is significantly underestimated. With an estimated 24,000–48,000 affected individuals (based on global rates of 1–2%), only 292 patients received genetic counseling in 2023–2026 (0.69 per 10,000 population), highlighting a critical gap in diagnosis and access to specialized services.
2. Genetic testing identified pathogenic variants in 21.7% of referred patients, including *MECP2* mutations (42.6% in suspected Rett syndrome), *RELN* insertion (c.6_1 dup), and chromosomal abnormalities (22q11.2 duplication, Phelan-McDermid, Prader-Willi, 15q/16p rearrangements), confirming the importance of genetic diagnostics in ASD management.
3. Serum free copper (NCC) levels in Moldovan children with ASD were markedly elevated: mean 34.06 µg/dL, median 35.88 µg/dL - more than double the accepted normal upper limit of 15 µg/dL. Over 92% of children exceeded this threshold, demonstrating consistent and clinically significant copper dysregulation.
4. Free copper catalyzes the Fenton reaction, generating hydroxyl radicals that cause lipid peroxidation, protein oxidation, and DNA damage. At the neuronal level, copper disrupts GABAergic and dopaminergic signaling, impairs mitochondrial function, and promotes excitotoxicity - mechanisms directly implicated in both neurodegeneration and ASD pathogenesis.
5. Serum NCC is an accessible, reproducible, and cost-effective biomarker that may serve as a complementary tool for early ASD screening, patient stratification, and monitoring of therapeutic interventions in pediatric practice.
6. A national ASD registry, universal screening protocols, expanded access to genetic counseling, and large prospective studies validating NCC as a clinical biomarker are urgently needed in the Republic of Moldova.

References

1. World Health Organization. *Autism spectrum disorders*. Fact sheet. Geneva: WHO; 2023.
2. Zeidan, J., Fombonne, E., et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, (2022)15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
3. Shaw KA, Williams S, Patrick M, et al. [Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 and 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022](#). În: *MMWR Surveill Summ* 2025;74(No. SS-2):1–22.
4. Elsabbagh, M., Divan, G., et al. (2012), Global epidemiology of autism. În: *Autism Res*, 5: 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
5. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. În: *JAMA*. 2015;314(9):895–903.
6. Sakara, Viktoria K., et al. Autism and genetics. În: *Pediatria fără frontiere*, 30-31 mai 2025, Chişinău. Chişinău: Print-Caro, 2025, pp. 149-155. ISBN 978-5-85748-167-7.
7. Lazăr C. ş. a. Efectele speciilor reactive de oxigen asupra sistemului de reproducere feminin. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*, 2023, nr. 1 (84), p. 83 92.
8. Mongad D., Subramanian I., Krishanpal A. Deriving comprehensive literature trends on multi-omics analysis studies in autism spectrum disorder using literature mining pipeline. În: *Frontiers in Neuroscience*, 2024, vol. 18, p. 1400412.
9. Protocolul clinic național „Tulburări de spectru autist la copil și adult” (ediția II). Aprobă prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 790 din 30.09.2024. Chişinău, 2024. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2024/11/Protocolul-clinic-na%C8%9Bional-%E2%80%9ETulbur%C4%83ri-de-spectru-autist-la-copil-%C8%99i-adult%E2%80%9D-edi%C8%9Bia-II-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.-790-din-30.09.2024.pdf> (vizitat 20.02.2026).
10. Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. În: *Nature Genetics*, 1999, 23 (2), **185–188**. doi:10.1038/13810
11. Wang Y. ş. a. Copper homeostasis and neurodegenerative diseases. În: *Neural Regeneration Research*, 2025, vol. 20, nr. 11, p. 3124-3143.
12. Fathima R. R. Mohamed, et al. The role of zinc dysregulation in Autism Spectrum Disorder: A systematic review of genetic and environmental influences and therapeutic potential, În: *Research in Autism*, 2025, Volume 124, 202579, ISSN 3050-6565, <https://doi.org/10.1016/j.reia.2025.202579>.
13. Więcek S., Paprocka J. Disorders of Copper Metabolism in Children-A Problem too Rarely Recognized. În: *Metabolites*, 2024, vol. 14, nr. 1, p. 38.

PROFILAXIA PRIMARĂ A TULBURĂRILOR DE NEURODEZVOLTARE LA COPII

Jitarciuc Ala¹, Curteanu Ala¹

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

Introducere: Continuitatea este principiul de bază al asistenței mamei și copilului și reprezintă metoda de reducere a mortalității materne, neonatale, infantile și sub 5 ani. Supraviețuirea neonatală este strâns legată de intervențiile pachetului „Sănătatea Maternă” și neglijarea intervențiilor din perioada antenatală, perioada intranatală și perioada imediat post-partum pune în pericol șansele de supraviețuire a nou-născuților dar și consecințele de distanță a acestora.

Materiale și metode: A fost realizat un studiu bibliografic al literaturii de specialitate care abordează continuitatea îngrijirilor și asistenței medicale de-a lungul ciclului vieții. În acest scop, au fost selectate și analizate articole științifice din baze de date medicale internaționale, precum PubMed, Google Scholar, MedlinePlus, HINARI, Cochrane.

Rezultate: Astăzi OMS a ales termenul „1.000 de zile” pentru a defini intervalul de timp în care o persoană este cea mai susceptibilă la evenimente și expuneri externe. În această perioadă a vieții, în organismul uman se observă o plasticitate semnificativă, ceea ce înseamnă o capacitate foarte mare a celulelor de a se modifica. Conform unei publicații a Societății Francofone privind Originile Dezvoltării Bolilor și numeroase studii experimentale și clinice au arătat o asociere între greutatea mică la naștere și dezvoltarea la vârsta adultă a bolilor cardiovasculare, dar și a altor boli cronice, cum ar fi diabetul, obezitatea sau tulburările de neurodezvoltare.

Continuitatea asistenței pentru sănătatea maternă, neonatală și a copilului necesită acces la îngrijirile oferite de familii și comunități, servicii de ambulatoriu și de asistență spitalicească, de-a lungul ciclului vieții, inclusiv adolescență, sarcină, naștere, perioada postnatală și copilărie. Sănătatea mamelor, a nou-născuților și a copiilor constă din etape consecutive și tranzitorii de-a lungul ciclului vieții, care include: serviciile de planificare familială în perioada de pregătire către sarcină; asistență antenatală; asistență calificată în naștere, pentru a asigura o naștere fiziologică, dar și a reacționa prompt în caz de complicații obstetricale și neonatale; asistență postnatală pentru mame și nou-născuți, care include servicii de planificare familială, îngrijire a copilului nou-născut și sugar.

Studiul longitudinal de cohortă ELFE își propune să înțeleagă mai bine factorii mediului extern, mediul familial, condițiile de viață etc, care pot influența sănătatea și socializarea unui copil, dezvoltarea fizică și psihologică.

Rezultatele sintezei narative bazată pe un model socioecologic, cadru conceptual a factorilor de risc pentru tulburările de neurodezvoltare ia în considerare interacțiunea complexă dintre factorii personali/individuali, interpersonal, comunitari și sociali. Acesta facilitează o înțelegere pe mai multe niveluri a riscului și ajutând la identificarea diferiților factori determinanți ai adversităților de dezvoltare din copilăria timpurie.

Anume acest cadru permite o analiză cuprinzătoare esențială pentru dezvoltarea unor intervenții specifice care abordează mai multe straturi de influențe.

Concluzii: Doar o abordare holistică integrată care combină sprijinul specific pentru grupurile vulnerabile, investițiile susținute în educația timpurie și inițiativele de sănătate, a mediului poate genera câștiguri semnificative și echitabile în traiectoriile de dezvoltare ale copiilor. Politicile sociale trebuie să abordeze factorii structurali, inclusiv inegalitățile geografice, stabilitatea politică și economică și accesul universal la servicii de sănătate și educație. Abordarea integrată și holistică și intervențiile bazate pe dovezi menite să îmbunătățească siguranța sarcinii, nașterii, precum și în perioadele neonatală, de sugar și copilărie precoce se impun a fi intensificate și fortificate tot timpul.

Cuvinte-cheie: servicii medicale, continuitate, ciclul vieții.

PRIMARY PROPHYLAXIS OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN

Jitarciuc Ala¹, Curteanu Ala¹

¹ Institute of Mother and Child

Introduction: Continuity is the main principle of maternal and childcare which represents the method of reducing maternal, neonatal and under 5 years infant mortality. Neonatal survival is closely linked to the interventions of the "Maternal Health" package and neglecting interventions in the antenatal period, the intranatal period and the immediate postpartum period endanger the chances of survival of newborns but also their long-term consequences.

Materials and methods: A bibliographical study of the specialized literature addressing the continuity of care and medical assistance throughout the life cycle was carried out. For this purpose, scientific articles from international medical databases, such as PubMed, Google Scholar, MedlinePlus, HINARI, Cochrane, were selected and analyzed.

Results: Today, the WHO has chosen the term "1,000 days" to define the period of time during which a person is most susceptible to external events and exposures. During this period of life, significant plasticity is observed in the human body, which means a very high capacity of cells to change. According to a publication by the Francophone Society on the Origins of Disease Development, numerous experimental and clinical studies have shown an association between low birth weight and the development of cardiovascular diseases in adulthood, but also of other chronic diseases, such as diabetes, obesity or neurodevelopmental disorders.

Continuum of care for maternal, neonatal and child health requires access to family and community-based, outpatient and inpatient care throughout the life cycle, including adolescence, pregnancy, childbirth, the postnatal period and childhood. Maternal, newborn and child health consists of consecutive and transitional stages

throughout the life cycle, which includes: family planning services in preparation for pregnancy; antenatal care; skilled birth care, to ensure a physiological birth, but also to react promptly in case of obstetric and neonatal complications; postnatal care for mothers and newborns, which includes family planning services, newborn and infant care.

The ELFE longitudinal cohort study aims to better understand the factors of the external environment, family environment, living conditions, etc., that can influence a child's health and socialization, physical and psychological development.

The results of the narrative synthesis based on a socioecological model, a conceptual framework of risk factors for neurodevelopmental disorders considers the complex interaction between personal/individual, interpersonal, community and social factors. It facilitates a multi-level understanding of risk and helps to identify the different determinants of developmental adversities in early childhood. Namely, this framework allows for a comprehensive analysis essential for the development of specific interventions that address multiple layers of influences.

Conclusions: Only a holistic, integrated approach that combines targeted support for vulnerable groups, sustained investments in early childhood education, and health and environmental initiatives can generate significant and equitable gains in children's development trajectories. Social policies must address structural factors, including geographical inequalities, political and economic stability, and universal access to health and education services. Integrated and holistic approaches and evidence-based interventions aimed for improving the safety of pregnancy, childbirth, and the neonatal, infant, and early childhood periods need to be intensified and strengthened all the time.

Keywords: *health services, continuity, life cycle.*

SUPRAVIEȚUIREA COPILULUI MIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA: DE LA STATISTICI LA ABORDĂRI STRATEGICE ȘI PRACTICI CLINICE MODERN

Tatiana Carauș

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Tranziția demografică actuală, marcată de un spor natural negativ și de reducerea a natalității, transformă managementul supraviețuirii neonatale într-un imperativ de securitate națională și un indicator al performanței sistemelor de sănătate publică. La intersecția dintre vulnerabilitățile socioeconomice structurale și exigențele Agendei 2030 pentru Dezvoltare Durabilă, optimizarea asistenței medicale materno-infantile impune o abordare sistemică, fundamentată pe dovezi științifice și pe o asistență perinatală performantă.

În acest context, analiza multidimensională a indicatorilor de mortalitate perinatală și neonatală precoce constituie un suport empiric indispensabil pentru fundamentarea politicilor naționale. Prezentul studiu evaluează impactul reformelor, al modernizării infrastructurii perinatale și al implementării tehnologiilor cost-efective în asistența perinatală. Se evidențiază modul în care standardizarea practicilor clinice și umanizarea actului medical pot contracara parțial declinul demografic prin maximizarea ratelor de supraviețuire în rândul nou-născuților cu risc major.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv, bazat pe analiza datelor statistice oficiale naționale și a indicatorilor departamentali obținuți prin monitorizare continuă. Cercetarea a vizat dinamica mortalității perinatale, a mortinatalității și a mortalității neonatale precoce, precum și structura cauzală a acestora în Republica Moldova, acoperind intervalul temporal a anilor 2018–2025.

Rezultate. Analiza indicatorilor perinatali și a determinantelor acestora în perioada 2018–2025 relevă o evoluție ondulatorie, marcată de picuri semnificative. Datele indică o curbă ascendentă a mortalității până la un vârf de 12,0‰ în anul 2024, urmată de o descreștere pozitivă majoră în 2025, an în care indicatorul a atins un minim istoric de 9,6‰. Această inversare de trend este direct corelată cu consolidarea îngrijirilor în asistența perinatală, prin fortificarea multidirecțională la nivel de politici publice, infrastructură critică, dotări tehnologice și invesire în resurse umane. Ameliorarea indicatorului a fost susținută de o reducere cu 23,3% a mortalității neonatale precoce (până la valoarea ponderată de 4,6‰) — un progres tehnologic substanțial, facilitat de implementarea echipamentelor de înaltă performanță și de optimizarea protocoalelor de îngrijire a nou-născutului critic.

Analiza structurală a etiologiei deceselor indică o diminuare substanțială a asfixiei perinatale, care a cumulat 37,2% din totalul cazuisticii în anul 2025, concomitent cu o reducere semnificativă a incidenței infecțiilor severe. În această nouă ecuație clinică,

malformațiile congenitale au devenit principalul factor letal, reprezentând 19,4% din totalul deceselor înregistrate.

Creșterea ratelor de supraviețuire — evidențiată printr-un indice de 59% în rândul prematurilor extremi (cu masa la naștere sub 1000 de grame) — validează eficiența clinică a îngrijirilor intensive avansate aplicate populației pediatrice înalt vulnerabile în perioada neonatală și demonstrează o extindere reală a limitelor biologice de viabilitate.

Concluzii. Deși anul 2025 marchează o performanță istorică în asistența perinatală din Republica Moldova — prin reducerea mortalității perinatale la un minim de 9,6‰ și scăderea cu peste 23% a mortalității neonatale precoc, acești indicatori rămân în continuare peste media țărilor din Uniunea Europeană. Diminuarea impactului hipoxiei neonatale și al infecțiilor a reconfigurat structura mortalității, propulsând malformațiile congenitale și prematuritatea ca principale provocări clinice actuale. Prin urmare, Republica Moldova mai are de parcurs un drum semnificativ pentru alinierea la standardele europene, fiind imperativă extinderea screeningului genetic antenatal, îmbunătățirea îngrijirilor pentru prematuritatea extremă și menținerea unui control riguros al infecțiilor asociate asistenței medicale.

YOUNG CHILD SURVIVAL IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: FROM STATISTICS TO STRATEGIC APPROACHES AND MODERN CLINICAL PRACTICES

Tatiana Carauș

Institute of Mother and Child, Moldova

Introduction. The current demographic transition, marked by a negative natural population growth and a declining birth rate, transforms the management of neonatal survival into a national security imperative and a key performance indicator for public health systems. At the intersection of structural socioeconomic vulnerabilities and the demands of the 2030 Agenda for Sustainable Development, optimizing maternal and child healthcare requires a evidence-based, systemic approach rooted in advanced perinatal care.

Within this framework, the multidimensional analysis of perinatal and early neonatal mortality indicators provides an indispensable empirical basis for national policymaking. This study evaluates the impact of reforms, perinatal infrastructure modernization, and the implementation of cost-effective technologies in perinatal care. It highlights how the standardization of clinical practices and the humanization of medical care can partially counteract demographic decline by maximizing survival rates among high-risk newborns.

Material and methods. A retrospective, descriptive study was conducted based on the analysis of official national statistical data and departmental indicators obtained

through continuous monitoring. The research targeted the dynamics of perinatal mortality, stillbirth, and early neonatal mortality, as well as their causal structure in the Republic of Moldova, spanning the 2018–2025 period.

Results. The analysis of perinatal indicators and their determinants between 2018 and 2025 reveals an undulating trend marked by significant peaks. The data show an upward mortality curve reaching a peak of 12.0‰ in 2024, followed by a major positive decline in 2025, a year in which the indicator reached a historic low of 9.6‰. This trend reversal directly correlates with the strengthening of perinatal care through multidirectional consolidation at the levels of public policy, critical infrastructure, technological equipment, and human resource investment. The improvement of this indicator was supported by a 23.3% reduction in early neonatal mortality (reaching a weighted value of 4.6‰)—a substantial technological progress facilitated by the implementation of high-performance equipment and the optimization of care protocols for critical newborns.

Structural analysis of the etiology of deaths indicates a substantial decrease in perinatal asphyxia, which accounted for 37.2% of the total caseload in 2025, alongside a significant reduction in the incidence of severe infections. In this new clinical equation, congenital malformations became the leading lethal factor, accounting for 19.4% of total recorded deaths.

The increase in survival rates—highlighted by a 59% index among extremely premature infants (with a birth weight under 1000 grams)—validates the clinical efficacy of advanced intensive care applied to highly vulnerable pediatric populations in the neonatal period and demonstrates a real extension of the biological limits of viability.

Conclusions. Although the year 2025 marks a historic performance in perinatal care within the Republic of Moldova—by reducing perinatal mortality to a minimum of 9.6‰ and cutting early neonatal mortality by over 23%—these indicators still remain above the European Union average. The decreased impact of neonatal hypoxia and infections has reconfigured the mortality structure, propelling congenital malformations and prematurity as the primary current clinical challenges. Consequently, the Republic of Moldova still has a significant journey ahead to align with European standards, making it imperative to expand antenatal genetic screening, improve care for extreme prematurity, and maintain rigorous control over healthcare-associated infections.

MIMICKING CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION: PITT-HOPKINS SYNDROME— CLINICAL CASE REPORTS

*Daniela Blăniță¹, Andreea Cunița-Tutuleanu², Alina Nicolescu³,
Calin Deleanu³, Eva Morava⁴, Natalia Ușurelu¹*

1. Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

2. Cytogenomic Medical laboratory, Bucuresti, Romania

3. "Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry of Romanian Academy, Iasi, Romania

4. Department of Genomics and Genetic Sciences, Icahn School of Medicine, New York, USA

Summary

Introduction: Pitt-Hopkins Syndrome (PTHS) is a rare autosomal dominant neurodevelopmental disorder caused by molecular variants or microdeletions of the TCF4 gene (locus 18q21.2), which is critical for neuronal differentiation. The clinical phenotype is characterized by distinct facial dysmorphism, severe psychomotor retardation, profound intellectual disability, and irregular breathing patterns.

Materials and Methods: Two male patients with clinical features suggestive of PTHS underwent evaluation at the Institute of Mother and Child in Chisinau, Republic of Moldova. Comprehensive clinical, neuroimaging (CT, MRI), and paraclinical (EEG, echocardiography) assessments were performed. The clinical scoring systems developed by Whalen et al. and Marangi et al. were applied to guide the selection of patients for genetic testing. Genetic testing included conventional karyotyping, CGH-array, Trio-Whole Exome Sequencing (WES), and Whole Genome Sequencing (WGS).

Results: Patient 1: Exhibited severe neurodevelopmental delay, absent expressive speech, corpus callosum hypoplasia, mega cisterna magna, dolichosigma, and severe chronic constipation. Trio-WES analysis identified a de novo heterozygous microdeletion on the long arm of chromosome 18: del(18)(q21.2q21.2), spanning ~0.75 Mb, confirming PTHS. Patient 2: Presented with generalized hypotonia, post-vaccination motor regression (at 4 months), facial dysmorphism, atrial septal defect, hypospadias, and localized yellow-orange skin pigmentation. WGS identified a pathogenic heterozygous missense variant c.1739G>A in the TCF4 gene, along with a heterozygous likely pathogenic deletion c.2282_2285del in the FLG gene (associated with ichthyosis vulgaris).

Discussion: Both cases highlight the molecular heterogeneity of PTHS, illustrating how identical clinical suspicion can arise from either structural deletions or point mutations. The neurological and gastrointestinal findings align with established literature. The unusual orange-yellow palmar and facial skin discoloration observed in both patients warrants further metabolic or clinical investigation, while the FLG mutation in P2 explains the concurrent dermatological signs.

Conclusions: Advanced genetic screening (WES/WGS) is indispensable for confirming a definitive diagnosis of PTHS, facilitating precise genotype-phenotype correlations, accurate genetic counseling, and tailored multidisciplinary management.

Keywords: Pitt-Hopkins syndrome, facial dysmorphism, WES/WGS, intellectual disability.

Introduction: Pitt-Hopkins Syndrome (PTHS, (ORPHA:2896/OMIM: 610954)) is a rare, neurodevelopmental genetic disorder caused by a molecular variant of *TCF4* which is involved in neuronal differentiation. The clinical phenotype of PTHS is fundamentally characterized by distinctive dysmorphic features, severe psychomotor retardation, and profound intellectual disability. In 1978, pediatrician David Pitt and pediatric neurologist Ian Hopkins at the Royal Children's Hospital in Melbourne described two unrelated individuals who exhibited similar clinical manifestations, including distinctive facial features, developmental delays, clubbed fingers, and irregular breathing patterns [1]. The genetic landscape of PTHS shifted in 2007 when the identification of the *TCF4* gene disproved its historical classification as an autosomal recessive trait. Current evidence demonstrates that the disorder follows an autosomal dominant pattern, triggered by *de novo* mutations or microdeletions that induce *TCF4* haploinsufficiency and subsequently compromise central nervous system maturation [2]. Molecular screening estimates the frequency of *TCF4* deletions alone at approximately 1 in 34,000 to 1 in 41,000 individuals. Since PTHS can also result from point mutations and other small variants in the *TCF4* gene, some experts suggest the actual prevalence could be higher, potentially reaching 1 in 11,000. However, epidemiological data based on confirmed cases in specific regions indicate a lower overall prevalence, ranging from 1 in 225,000 to 1 in 300,000 [3,4,5]. PTHS is characterized by severe intellectual disability and markedly impaired expressive language, with speech often being absent or limited. Behavioral features vary with age, with infants commonly presenting as quiet and excessively sleepy, whereas older children tend to be friendly and happy, although social withdrawal may persist [6].

Materials and methods: Two male patients presenting with clinical features suggestive of a neurodevelopmental disorder were referred for genetic counseling at the Institute of Mother and Child in Chisinau, Republica Moldova. Prior to genetic testing, comprehensive clinical and paraclinical evaluations (CT, MRI, Complete Blood Count (CBC), Biochemical Profile, Echocardiography, EEG) were performed within the Department of Neurology at the same institution to characterize the patients' phenotypes. The clinical scoring systems developed by Whalen et al. and Marangi et al. were applied to guide the selection of patients for genetic testing. Informed consent for genetic testing and publication was obtained from the patients' legal guardians. Karyotyping was performed at the Institute of Mother and Child in Chisinau, Republica Moldova, to rule out major structural or numerical chromosomal abnormalities. Molecular Karyotyping (CGH-array) was performed at the Synevo Laboratory, Romania. Trio- Whole Exome Sequencing (WES) was performed to investigate single nucleotide variants (SNVs) and small insertions/deletions (indels) at the CYTOGENIS Laboratory in Iasi, Romania. The Whole

Genome Sequencing (WGS) analysis and subsequent bioinformatics processing were conducted at the Cytogenomic Medical Laboratory in Bucharest, Romania.

Results. Cases 1 (P1). A 3-year-old male patient was referred for comprehensive genetic evaluation due to severe neurodevelopmental delay. Second pregnancy and delivery, which was closely monitored and progressed without major complications, except for a maternal COVID-19 infection at 16 weeks of gestation. Notably, fetal movements were reported by the mother as weak and delayed in onset. He was born to a non-consanguineous family with an unremarkable medical and family history. Delivery occurred via Cesarean section at 41 weeks and 5 days of gestation due to placenta previa. Birth weight was 3200 g and length was 52 cm. Postnatal neuropsychomotor development was severely delayed. The patient achieved head control at 6 months, rolled over at 8 months, and achieved independent sitting at 16 months of age, supported walking was initiated at 20 months. Primary dentition development was normal.

At the current age of 3 years, the patient remains unable to walk independently. Severe expressive language impairment is present, with the patient being non-verbal and only capable of vocalizations. Physical examination at the current age revealed a distinct orange discoloration of the palms, nasolabial triangle, and forehead. Additionally, a unilateral transverse palmar crease was noted.



Figure 1. Single transverse palmar crease

The gastrointestinal evaluation highlighted severe, treatment-resistant chronic constipation since the age of 1 year and 3 months, with the patient being completely unable to achieve bowel evacuation without assistance. This was accompanied by severe, recurrent abdominal bloating. A subsequent barium enema or abdominal imaging confirmed the presence of dolichosigma. Paraclinic evaluation:

- CT and cerebral MRI confirmed the hypoplasia of the corpus callosum and the presence of a mega cisterna magna.
- Karyotyping revealed a normal male constitutive genome (46,XY).
- Trio-WES analysis identified a heterozygous chromosomal microdeletion on the long arm of chromosome 18: del(18)(q21.2q21.2) / chr18:52,544,718_53,303,188del, spanning approximately 0.75 Mb. The identified deletion occurred *de novo*, as it was not detected in either parent, and biological filiation was strictly confirmed through family-based sequencing data analysis.

Cases 2 (P2). A 3-year-old male patient, the first child of non-consanguineous parents, was referred for genetic evaluation due to global developmental delay and hypotonia. The pregnancy was complicated by uterine hypertonus during the first month and short cervical length. At 30 weeks of gestation, maternal cystitis and an imminent

threat of premature labor were managed with dexamethasone and progesterone maintenance therapy until 35 weeks. Antenatal ultrasonography revealed a short umbilical cord. Due to acute fetal distress and a triple nuchal cord loops complication, an emergency Cesarean section was performed at 37 weeks of gestation.



Figure 2. Single transverse palmar crease, asymmetric

The newborn cried immediately, with Apgar scores of 7 and 8 at 1 and 5 minutes, respectively. Birth weight was 2448 g, length was 48 cm, and head circumference was 32. Physical examination at birth revealed diffuse ecchymoses and retinal hemorrhage. According to maternal reports, early neuropsychomotor development was unremarkable until the age of 4 months. Following the administration of routine 4-month vaccinations, the mother noticed a distinct neurodevelopmental regression, characterized by a loss of motor milestones and an absence of interest in surrounding objects. At 5 months of age, the patient contracted a COVID-19 infection. By 7 months, a pediatric neurology evaluation recommended physical therapy and a brain MRI. The initial genetic consultation was sought at 8 months of age due to persistent motor delay, generalized hypotonia, strabismus, vocalization delays, and failure to thrive.

Physical examination at the current age of 3 years revealed severe failure to thrive (weight: 8.2 kg) and generalized muscular hypotonia. The patient exhibits profound motor delay; he is unable to sit independently or support his weight on his lower extremities, although slight motor progress has been achieved through continuous physical therapy and hydrotherapy. Distinct dysmorphic features and clinical findings include: hypertelorism, a deeply depressed nasal bridge, a wide mouth with a thin upper lip, and an asymmetric subcutaneous adipose tissue deposition in the frontal region, pale, lax skin with localized yellow-orange pigmentation zones clustered predominantly

around the mouth and nasal alae, prominent abdominal bloating with a marked tendency toward chronic constipation, a umbilical hernia, muscle weakness, and easy fatigability, hypospadias and a left-sided hydrocele.

Paraclinic and Laboratory Investigations:

- CGH-array: a normal male constitutive genome without pathological copy number variations (CNVs);
- CBC: Normal parameters, with historical entries showing a transient iron-deficiency anemia (serum iron: 6.43 $\mu\text{mol/L}$);
- Biochemical Profile: a low serum alpha-amylase level (8.4 U/L, *ref.val.* 28–100 U/L), elevated AST (47.7 U/L *ref.val.* 10–40 U/L) and CK-MB (47.1 U/L, *ref.val.* 0–25 U/L). The rest of the parameters are within normal limits;
- Renal and abdominal ultrasonography: were within normal physiological limits;
- Echocardiography (Color Doppler): Demonstrated normal cardiac chamber dimensions and preserved left ventricular ejection fraction. Structural anomalies included a secundum atrial septal defect presenting as a patent foramen ovale, Grade I tricuspid insufficiency, and Grade I pulmonary valve insufficiency;
- WGS - analysis identified a heterozygous, pathogenic missense variant c.1739G>A in the TCF4 gene causative for autosomal dominant Pitt-Hopkins syndrome (ORPHA:2896/ OMIM:610954) and a heterozygous, likely pathogenic deletion variant c.2282_2285del in the FLG gene associated with ichthyosis vulgaris (exhibiting both autosomal dominant and recessive inheritance patterns) and convey an increased susceptibility to atopic dermatitis.

Discussion: Pitt-Hopkins syndrome is a rare, severe neurodevelopmental disorder characterized by a distinctive facial feature, profound intellectual disability, global developmental delay, and autonomic dysfunctions. Since the landmark discovery in 2007 mapping PTHS to haploinsufficiency of the transcription factor 4 (*TCF4*) gene on chromosome 18q21.2,



Figure 3. The facial clinical hallmarks in PTHS [6].

the understanding of its phenotypic and molecular heterogeneity has expanded significantly [7,8].

Key clinical hallmarks encompass specific neurobehavioral and psychiatric features such as stereotypic hand movements and autism spectrum disorder manifestations alongside autonomic deregulation, most notably episodic hyperventilation and breath-holding spells during wakefulness. Furthermore, comorbidities such as epilepsy, sleep disturbances, ophthalmologic abnormalities (severe myopia and strabismus), and chronic gastrointestinal dysfunction (constipation) are frequently observed [9,10,11].

Given its multisystem impairment, comprehensive care requires a multidisciplinary approach targeting both symptomatic medical comorbidities and developmental deficits. Clinical surveillance is mandatory for the timely management of gastrointestinal, ophthalmologic, and neurological complications. Concurrently, early and continuous targeted interventions including speech-language therapy, occupational and physical therapy are essential to address global developmental delays and maximize functional outcomes [12]. Both patients reported in this study present the classic phenotypic spectrum of PTHS, highlighted by profound expressive language deficits (remaining completely non-verbal at 3 years of age) and severe gross motor delays. Notably, neither patient achieved independent ambulation by age 3. This clinical course aligns closely with previously published cohorts, which document that independent walking in PTHS is drastically delayed—typically achieved between 4 and 6 years of age or never attained [6]. Gastrointestinal distress is a major cause of morbidity in PTHS, but its severity in our patients deserves special notation. P1 displays an extreme, treatment-resistant phenotype of chronic constipation starting at 15 months, requiring manual or medical intervention for every bowel evacuation. The confirmation of dolichosigma in this patient provides a clear anatomical explanation. *TCF4* is highly expressed in the enteric nervous system. Intestinal hypomotility and subsequent structural elongation (dolichosigma) likely stem from congenital enteric neuropathy or abnormal migration of neural crest cells to the distal colon. This finding expands on the standard "tendency toward constipation" often cited in early literature, classifying it as a major, debilitating component of the *TCF4* phenotype [13].

An intriguing, shared clinical finding between both patients at 3 years of age is the distinct yellow-orange discoloration of the skin localized to the palms, forehead, and nasolabial triangle in P1, and clustered around the perioral zone and nasal alae in P2. While carotenoderma due to dietary preferences is common in toddlers, its prominent presentation in two unrelated PTHS cases warrants caution. It raises the question of whether *TCF4* mutations subtly influence lipid-soluble vitamin metabolism, or if the severe gut dysmotility and altered intestinal transit seen in these children lead to selective metabolic or absorptive abnormalities.

Furthermore, P2 presented with elevated AST and CK-MB levels, alongside a structural cardiac defect (secundum atrial septal defect) and a clinical diagnosis of dysmetabolic cardiomyopathy. While classic PTHS is not primarily associated with

structural or metabolic cardiomyopathies, the persistently elevated CK-MB fraction and muscle weakness point to a broader peripheral neuromuscular involvement, or a secondary phenomenon driven by chronic tissue hypoxia during his complicated birth. The application of both clinical diagnostic scoring systems revealed a phenotype highly consistent with PTHS in P1 and P2 reported cases. Using the Whalen et al. scoring system, P1 and P2 each achieved a total score of 14 points. Both patients exhibited several characteristic features included in the diagnostic criteria, such as deep-set eyes, a broad/beaked nasal bridge, a large mouth, an everted lower lip, delayed motor development with walking after 3 years of age, ataxic gait, absent language, hypotonia, a smiling facial appearance, anxiety/agitation, strabismus, microcephaly, and loss of purposeful hand skills. Although neither patient demonstrated hyperventilation, stereotypic movements, overgrowth, or a prominent nasal root, the cumulative score strongly supported a clinical diagnosis within the PTHS spectrum. According to the Marangi et al. scoring system, both patients scored above the proposed diagnostic threshold of 10 points, obtaining 11 and 10 points, respectively. The shared clinical features included moderate-to-severe intellectual disability, absent speech, normal growth parameters at birth, postnatal microcephaly, ataxic gait or motor incoordination, constipation, ophthalmological abnormalities, and facial characteristics typical of PTHS. P1 fulfilled the criterion of brain MRI abnormalities, resulting in a slightly higher score than P2. Overall, both diagnostic tools identified a clinical profile highly suggestive of Pitt-Hopkins syndrome (table1). Based on the clinical evaluation using the Whalen et al. and Marangi et al. diagnostic scoring systems, molecular genetic testing was subsequently undertaken in both reported cases. Interestingly, while P1 was diagnosed via Trio-WES following an unrevealing standard karyotype, P2 required WGS after a normal CGH-array. This underscores the clinical necessity of next-generation sequencing modalities when evaluating unexplained global developmental delay and hypotonia. An essential advantage of WGS is the detection of secondary or dual molecular diagnoses. In P2, alongside the pathogenic *TCF4* variant, a heterozygous, likely pathogenic deletion was identified in the filaggrin *FLG* gene. Loss-of-function variants in *FLG* impair the skin barrier function, serving as the primary genetic cause of ichthyosis vulgaris and the strongest genetic risk factor for atopic dermatitis. Clinically this correlates perfectly with the patient's presentation of pale, lax skin. Identifying this co-existing variant allows for proactive dermatological management to mitigate future severe atopic flares, exemplifying the value of comprehensive genomic screening.

Conclusions. These two cases demonstrate that whether caused by an entire gene deletion or a targeted missense mutation, *TCF4* dysfunction results in a severe, recognizable neurodevelopmental phenotype. Our findings enrich the current medical literature by documenting severe dolichosigma as an

objective anatomical substrate for PTHS-related gut dysmotility, and highlighting the rare skin pigmentation patterns observed at age 3. Finally, the identification of a

secondary *FLG* mutation in P2 highlights the power of genome sequencing to uncover dual diagnoses, enabling tailored, multidisciplinary long-term management.

"This work was supported by a grant of the Ministry of Education and Research, CCCDI – UEFISCDI, project number PN-IV-PCB-RO-MD-2024-0539, within PNCDI IV

Table 1. Application of the Whalen et al. and Marangi et al. Clinical Scoring Systems in Two reported Patients with Pitt–Hopkins Syndrome.						
Whalen et al. Clinical Diagnostic Score			Marangi et al. Clinical Diagnostic Score			
<i>Frequent Features</i>	P1	P2	<i>Frequent Features</i>	P1	P2	
Deep set eyes	1	1	Moderate to severe intellectual disability	1	1	
Protrusion of mid and/or lower face	0	0	Absent speech	1	1	
Marked nasal root	0	0	Severe speech impairment with more than 10 words vocabulary and/or capacity to form 2–3 word sentences	0	0	
Broad/beaked nasal bridge	1	1	Normal growth parameters at birth	1	1	
Flared nostrils			Postnatal microcephaly or progressive slowing down of head circumference	1	1	
Large mouth	1	1	Epilepsy/EEG abnormalities	0	0	
Tented upper lip/prominent Cupid’s bow			Ataxic gait/Motor incoordination	1	1	
Everted lower lip	1	1	Breathing Abnormalities: Hyperventilation fits or apnea episodes	0	0	
Ataxic gait	1	1	Mild to severe constipation	1	1	
Walking >3 years or severe motor delay <3 years	1	1	Brain MRI abnormalities (corpus callosum hypoplasia, enlargement of the ventricles, and thin hindbrain)	1	0	
Absent language (or <5 words)	1	1	Ophthalmologic abnormalities	1	1	
Stereotypic movements	0	0	Typical PTHS facial features	1	1	
Hyperventilation	0	0	Facial features partially consistent with PTHS	0	0	
Hypotonia	1	1	Maximum Score = 16 >= 10 should prompt testing for PTHS			
Smiling appearance	1	1				
Anxiety/Agitation	1	1				

Bibliography:

1. Pitt D, Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J*. 1978;14(3):182–4. doi: 10.1111/jpc.1978.14.3.182.
2. Amiel J, Rio M, de Pontual L, et al. Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2007;80(5):988–93. doi: 10.1086/515582.
3. Sweatt JD. Pitt-Hopkins Syndrome: intellectual disability due to loss of TCF4-regulated gene transcription. *Exp Mol Med*. 2013;45:e21. doi: 10.1038/emmm.2013.32.
4. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2896>
5. Sweetser DA, Gipson KS, Zar-Kessler C. Pitt-Hopkins Syndrome. 2012 Aug 30 [Updated 2025 May 22]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026
6. Peippo M, Ignatius J. Pitt-Hopkins Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):171-180. doi: 10.1159/000335287. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22670138; PMCID: PMC3366706.
7. Goodspeed K, Newsom C, Morris MA, Powell C, Evans P, Golla S. Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. *J Child Neurol*. 2018 Mar;33(3):233-244. doi: 10.1177/0883073817750490. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29318938; PMCID: PMC5922265
8. Brockschmidt A, Todt U, Ryu S, Hoischen A, Landwehr C, et al. Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt-Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor TCF4. *Hum Mol Genet*. 2007;16:1488–1494. doi: 10.1093/hmg/ddm099.
9. Ouvrier R. Hyperventilation and the PittHopkins syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;50:481. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03022.x.
10. de Winter CF, Baas M, Bijlsma EK, van Heukelingen J, Routledge S, Hennekam RCM. Phenotype and natural history in 101 individuals with Pitt-Hopkins syndrome through an internet questionnaire system. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1):37. doi: 10.1186/s13023-016-0422-2.
11. Taddeucci G, Bonuccelli A, Mantellassi I, Orsini A, Tarantino E. Pitt-Hopkins syndrome: report of a case with a TCF4 gene mutation. *Ital J Pediatr*. 2010;36:12. doi: 10.1186/1824-7288-36-12.
12. Zollino M, Zweier C, Van Balkom ID, Sweetser DA, Alaimo J, Bijlsma EK, Cody J, Elsea SH, Giurgea I, Macchiaiolo M, Smigiel R, Thibert RL, et al. Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet*. 2019 Apr;95(4):462-478. doi: 10.1111/cge.13506. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30677142.
- 13 Koppen, I. J. N., Menke, L. A., Westra, W. M., Struik, F., Mesman, S., van Wijk, M. P., & Huisman, S. A. (2023). Fatal gastrointestinal complications in Pitt-Hopkins syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 191A: 855–858. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63079>.
14. Marangi G, Ricciardi S, Orteschi D, et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(7):1604–11. doi: 10.1002/ajmg.a.35419
15. Whalen S, Heron D, Gaillon T, et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the TCF4 mutational spectrum. *Hum Mutat*.

THE PHENOTYPIC AND MOLECULAR SPECTRUM OF PEDIATRIC PATIENTS WITH MITOCHONDRIAL INVOLVEMENT

Secu Doina¹, Blăniță Daniela², Ușurelu Natalia², Sacară Victoria¹

¹ Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

² Laboratory of Prevention of Hereditary Pathologies, Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

Introduction: Mitochondrial disorders exhibit unparalleled clinical and genetic complexity due to dual-genomic control, typically manifesting in pediatric populations with an ultra-rapid, multi-systemic progression that challenges conventional diagnostic boundaries. This study evaluates the phenotypic and molecular spectrum of 39 predominantly pediatric patients with mitochondrial involvement, identified from a broader multi-systemic referral cohort of 240 children.

Materials and Methods: Primary enrollment comprised patients achieving a modified Nijmegen Mitochondrial Disease Score (NMDS) ≥ 3 . The dual-genomic workflow paired peripheral blood quantitative PCR-high resolution melting screening with targeted mitochondrial DNA sequencing, real-time qPCR for quantitative copy number evaluation, and high-throughput nuclear genomic analysis. Clinical, metabolic, instrumental and neuroimaging parameters were cross-linked using a Spearman correlation matrix.

Results: The cohort exhibited a highly intricate neurodevelopmental and systemic phenotype, prominently dominated by pervasive multi-organ involvement (87.2%), seizures (69.2%), brainstem involvement (43.6%), and marked neuromuscular dysfunction (41.0%). Biochemical profiling confirmed systemic metabolic disruption, primarily presenting as hyperlactatemia (89.7%) and hyperalaninemia (38.5%). Instrumental and neuroimaging assessments revealed abnormal neuroradiological (74.4%), electroencephalographic (53.8%), and electrocardiographic (30.8%) profiles. Spearman correlation analysis demonstrated that target group status was strongly anchored by hyperlactatemia ($\rho = 0.40$) and hyperalaninemia ($\rho = 0.38$), clustering tightly ($\rho \approx 0.26$) with basal ganglia anomalies, neuromuscular dysfunction, and developmental regression.

Conclusions: This study demonstrates that an integrated, multi-tiered genomic workflow successfully identifies relevant genetic variants across both the mitochondrial and nuclear genomes in 16.3% of cases within a complex screening pool. Pairing a modified clinical scoring system and core metabolic biomarkers with key neuroimaging findings establishes a dependable framework for identifying high-probability cases.

Keywords: *Pediatric mitochondrial disease; modified Nijmegen Mitochondrial Disease Score; qPCR-HRM; mtDNA Sanger sequencing.*

Introduction

Mitochondrial functional integrity represents the cornerstone of cellular bioenergetics, governing the primary pathways of oxidative phosphorylation and adenosine triphosphate synthesis [1]. Given the intricate dual-genomic control of mitochondrial architecture, which requires coordinated expression between the nuclear genome (nDNA) and the maternal, multi-copy mitochondrial DNA (mtDNA), pathologies affecting this apparatus exhibit unparalleled complexity. Pathogenic mutations compromising mitochondrial function can emerge from either genomic compartment, leading to marked variations in tissue-specific heteroplasmy, somatic segregation, and unpredictable genotype-phenotype thresholds. Consequently, organs characterized by elevated baseline metabolic demands, predominantly the central nervous system, skeletal muscle, myocardium, and sensory pathways, bear the brunt of mitochondrial failure. However, the clinical translation of these defects is notoriously heterogeneous, displaying an extensive spectrum of multi-systemic manifestations that consistently challenge conventional nosological boundaries [2].

The diagnostic odyssey and clinical management of these disorders become uniquely critical when contextualized within the pediatric population. Pediatric-onset mitochondrial defects are distinctively characterized by their ultra-rapid progression, devastating multi-systemic impact, and a propensity to strike during critical windows of neurodevelopment and somatic growth [3]. Unlike adult-onset presentations, which frequently manifest as restricted, tissue-specific phenotypes, early-onset disorders typically present as severe encephalomyopathies, intractable seizures, sudden developmental regression, or acute metabolic crises. This clinical severity stems from the fact that infantile and juvenile tissues possess narrow energetic safety margins; hence, even minor disruptions in energy production can trigger an irreversible cascade of tissue failure. Furthermore, diagnosing these conditions during early childhood is frequently hindered by "phenotypic shifting," where the clinical signs evolve rapidly as the child grows, rendering cross-border multi-disciplinary expertise and modern translational profiling indispensable for capturing the full picture of the disease [4, 5].

Given this rapid clinical evolution, identifying a single, definitive genetic etiology in children is often challenging [6]. In real-world pediatric practice, it is increasingly necessary to consider cases with a broader mitochondrial involvement, including individuals harboring homoplasmic variants of uncertain significance (VUS) that align strongly with the phenotype, or complex presentations where an identified mitochondrial defect acts as a primary pathophysiological anchor without fully explaining the entire clinical picture. Characterizing this diverse group requires moving away from strict diagnostic filtering toward a detailed appraisal of deeply phenotyped cohorts [7].

Driven by these insights, this study provides an in-depth internal evaluation of 39 predominantly pediatric patients with clear evidence of mitochondrial involvement, systematically identified from a broader registry of 240 children referred with unexplained multi-systemic features suggestive of mitochondrial disease. Instead of a cross-cohort comparison, we integrate clinical, neuroimaging, metabolic, and genomic profiling within this specific group.

Materials and Methods

Patient selection and clinical stratification

This study evaluates a cohort of 39 predominantly pediatric patients presenting with distinct clinical features of mitochondrial involvement, identified from a larger screening framework of 240 children referred for unexplained multisystemic manifestations at the Institute of Mother and Child between March 2021 and October 2024. To objectively evaluate the clinical probability of a mitochondrial defect, each patient was graded using a modified Nijmegen Mitochondrial Disease Score (NMDS) [8]. The conventional NMDS is a validated, domain-based clinical instrument consisting of three main categories: clinical signs and symptoms, which are divided into muscular, central nervous system, and multisystemic presentations; metabolic, biochemical, and neuroimaging studies; and histopathological and respiratory chain enzymatic assessments. Because invasive muscle biopsies and tissue enzymology could not be performed, the third domain was intentionally omitted. To adapt to this diagnostic constraint without compromising the scale's integrity, we retained the original scoring allocation and thresholds within the clinical and biochemical categories. Scores are interpreted where a score of 1 indicates that a mitochondrial disorder is unlikely, 2–4 suggests a possible disorder, 5–7 corresponds to a probable disorder, and 8 reflects a definite mitochondrial pathology. Patients achieving a total score ≥ 3 points, which captures individuals with early or partially expressed phenotypes, were eligible for primary enrollment. The study was approved by the Scientific Committee of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, and written informed consent was acquired from all parents or legal guardians.

Phenotypic and metabolic evaluation

Routine laboratory profiles included blood chemistry, plasma alanine concentrations, hepatic function, serum electrolytes, lactate, creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), and ammonia levels. Specialized metabolic screening was selectively conducted using high-performance liquid chromatography for plasma amino acids, liquid chromatography-tandem mass spectrometry for acylcarnitine profiling, and nuclear magnetic resonance spectroscopy for urinary organic acid analysis. Instrumental and neuroimaging studies were performed based on clinical indications to map organ involvement, comprising electroencephalography (EEG), electromyography (EMG), electrocardiography (ECG), audiometry, and cerebral MRI or CT.

Molecular analysis

DNA extraction was conducted exclusively from peripheral blood samples. The molecular workflow began with an initial screening of all 240 patients for seven common pathogenic mitochondrial point mutations, specifically m.3243A>G, m.8344A>G, m.8993T>G/C, m.13513G>A, m.3460G>A, m.11778G>A, and m.14484T>C, using quantitative PCR combined with high-resolution melting analysis (qPCR-HRM). For positive or borderline screening profiles, heteroplasmy levels were estimated via PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) followed by densitometric analysis using ImageJ software.

To evaluate the quantitative status of the mitochondrial genome, real-time qPCR amplification was performed utilizing the SYBR Green reagent. The relative mtDNA copy number was determined by assessing the amplification ratio of the target mitochondrial gene *MT-tRNA^{Leu}* (mitochondrial tRNA-Leucine) against the single-copy nuclear reference gene *B2M* (β -2-microglobulin).

Patients exhibiting a high pre-test probability of disease, defined by a modified NMDS ≥ 6 or inconclusive results during the primary qPCR-HRM screening, advanced to targeted Sanger sequencing of the entire mitochondrial genome. This sequencing covered all 13 protein-coding genes alongside flanking tRNA and rRNA regions. Finally, a subset of patients who maintained a high clinical suspicion of mitochondrial pathology, but in whom no causative variants were identified through primary mtDNA assays, underwent targeted Sanger sequencing of nuclear genes that could explain the phenotype, as well as expanded nuclear genome analysis via next-generation sequencing (NGS), specifically whole-exome sequencing (WES) or whole-genome sequencing (WGS), conducted in specialized diagnostic laboratories. All detected variations were classified in accordance with the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines [9].

Statistical analysis

Statistical processing was completed using SPSS version 28.0 (IBM Corp., USA). Continuous data are summarized as mean $\pm$ standard deviation or median accompanied by interquartile range, while categorical properties are detailed as absolute counts and percentages. To investigate the internal relationships and correlations among the various clinical, biochemical, and molecular parameters within this cohort, a Spearman correlation matrix was calculated and visualized using a heatmap graphic. The threshold for statistical significance was established at $p < 0.05$.

Results

The investigated cohort encompassed 39 patients presenting with mitochondrial involvement. Within this targeted subgroup, males accounted for 51.3% ($n = 20$) and females for 48.7% ($n = 19$). The median age at study inclusion was 22 months (interquartile range [IQR]: 7–48), with a mean age of 46.8 ± 66.7 months. Clinical symptom onset predominantly occurred during early infancy, demonstrating a median age of 3 months (IQR: 0.5–19) and a mean age of 24.5 ± 54.2 months. Mortality within this severe clinical spectrum reached a rate of 17.9%, with 7 patients dying over the

course of the study. The mean age at the time of death was 21 months (ranging from 0 to 89 months).

Regarding familial and perinatal backgrounds, a positive family history of similar neuromuscular or metabolic manifestations was documented in 35.9% ($n = 14$) of the cases. Regarding the perinatal and gestational background, pregnancy complications were documented in 23.1% ($n = 9$) of cases, while intrauterine growth restriction was identified in 15.4% ($n = 6$) of the births.

Clinical manifestations

Phenotypic stratification using the modified Nijmegen Mitochondrial Disease Score demonstrated a strong clinical probability of mitochondrial dysfunction across the group; specifically, a definite mitochondrial disease profile was confirmed in 33.3% ($n = 13$) of the patients, a probable profile in 61.5% ($n = 24$), and a possible profile in 5.1% ($n = 2$) of the cases.

Consistent with these high diagnostic thresholds, the neurological and systemic presentation within the investigated group was practically universal, presenting as a highly complex neurodevelopmental phenotype. Within the group of patients with mitochondrial involvement, marked neuromuscular dysfunction was documented in 41.0% ($n = 16$) of the patients, while seizures represented a prominent clinical feature affecting 69.2% ($n = 27$) of the individuals. Brainstem involvement was identified in 43.6% ($n = 17$) of the cases, pyramidal signs in 23.1% ($n = 9$) and extrapyramidal manifestations in 15.4% ($n = 6$) of the patients. Furthermore, developmental regression, characterized by the loss of previously achieved milestones, was observed in 25.6% ($n = 10$) of the children.

Beyond the primary neurological burden, multi-organ systemic involvement was a defining feature of this cohort, with 87.2% ($n = 34$) of the patients demonstrating complex multisystemic manifestations. Ophthalmic manifestations were the most frequent extra-neurological feature, documented in 64.1% ($n = 25$) of the patients. Endocrine and growth-related abnormalities, including growth failure and short stature, compromised 56.4% ($n = 22$) of the cases. Cardiovascular anomalies were identified in 35.9% ($n = 14$) of the children, while hematological abnormalities were noted in 33.3% ($n = 13$). Finally, digestive manifestations were reported in 30.8% ($n = 12$), auditory deficits in 7.7% ($n = 3$), and renal involvement was present in 5.1% ($n = 2$) of the evaluated group.

Laboratory and instrumental findings

Biochemical profiling underscored significant systemic metabolic disruption. Elevated serum lactate emerged as the most consistent metabolic proxy, being present in 89.7% ($n = 35$) of the patients. Plasma alanine elevations were confirmed in 38.5% ($n = 15$) of cases. Advanced metabolic assays revealed secondary urinary organic aciduria in 15.4% ($n = 6$) of the individuals and pathological acylcarnitine patterns in 12.8% ($n = 5$).

Beyond specific mitochondrial indicators, routine laboratory evaluations revealed variable systemic alterations across the group. Decompensated metabolic acidosis and elevated transaminases were each identified in 25.6% of the patients. Hyperammonemia and electrolyte imbalance were both documented in 20.5% of cases. Furthermore, elevated LDH was confirmed in 33.3% of the children, while elevated CK and recurrent hypoglycemia were each noted in 12.8% of the evaluated group.

Regarding instrumental investigations, pathological alterations were documented across the evaluated group, with abnormal EEG findings noted in 53.8% ($n = 21$), ECG deviations confirmed in 30.8% ($n = 12$), and EMG abnormalities present in 20.5% ($n = 8$) of the patients. Furthermore, neuroimaging alterations via brain MRI or CT were identified in 74.4% ($n = 29$) of the group, revealing structural features such as cerebral or cerebellar atrophy in 38.5% ($n = 15$), white matter abnormalities in 20.5% ($n = 8$), basal ganglia involvement in 15.4% ($n = 6$), and classical signs of Leigh syndrome in 10.3% ($n = 4$) of the cases.

Molecular findings

The implementation of a multi-tiered genetic workflow provided critical diagnostic confirmation and enabled precise molecular stratification across the study population. Initial first-line screening utilizing a qPCR-HRM-based assay was directed at identifying common pathogenic mtDNA variants. This targeted evaluation successfully detected established pathogenic mtDNA point mutations in nine patients. Within this subpopulation, the m.3243A>G and m.8993T>G variants were each confirmed in three cases, the m.3460G>A mutation was identified in two individuals, and the m.11778G>A variant was present in one patient; all nine individuals were classified as molecularly confirmed cases.

To expand the diagnostic yield, targeted Sanger sequencing with capillary electrophoresis of the mitochondrial coding genes was subsequently performed on 82 patients from the broader screening cohort presenting with a strong clinical index of suspicion, defined by an NMDS ≥ 6 . This sequencing strategy successfully uncovered mtDNA variants in an additional 24 patients. Among these, 11 individuals (45.8%) carried variants categorized as pathogenic or likely pathogenic, while 13 patients (54.2%) were found to harbor variants of uncertain significance. Although these VUS cases lacked formal criteria for definitive molecular confirmation, their inclusion within the mitochondrial involvement group was clinically justified by the presence of homoplasmic variants that demonstrated a high phenotypic correlation with each patient's specific presentation.

Functional characterization of these sequenced variants indicated a preferential disruption of respiratory chain architecture. Mutations damaging Complex I were the most prevalent, accounting for 25.0% of cases, followed by alterations in mitochondrial RNA genes at 16.7% and Complex V components at 12.5%. Conversely, variants impacting Complexes III and IV were rare, each representing 4.1% of the identified mutations. Notably, a large proportion of individuals (37.6%) exhibited variants

predicted to simultaneously affect multiple respiratory chain complexes, highlighting the substantial and functionally heterogeneous impact on the mitochondrial genome within this selected clinical subgroup.

To resolve the underlying molecular etiology in selected individuals with persistent clinical manifestations of mitochondrial pathology, extended nuclear genomic sequencing was employed. This specialized diagnostic approach comprised targeted Sanger sequencing ($n = 2$), WES ($n = 2$), and WGS ($n = 2$), providing indicative findings in six patients. These nuclear assays revealed pathogenic or likely pathogenic variants in the *POLG* ($n = 3$), *TWNK*, and *ETHE1* genes, as well as a VUS in the *DGUOK* locus. Notably, one patient with identified genetic variants in the *POLG* gene also presented with a concomitant chromosome 1p36 deletion syndrome, which significantly contributed to the individual's clinical phenotype. Remarkably, another patient analyzed via WES displayed dual molecular involvement, presenting with a pathogenic mtDNA mutation, originally captured during qPCR-HRM screening, co-existing with a concurrent VUS in the *OPA1* gene. The comprehensive landscape of these 71 identified mitochondrial and nuclear variants across the cohort, reflecting the presence of multiple concurrent variations in several patients, is mapped in Figure 1.

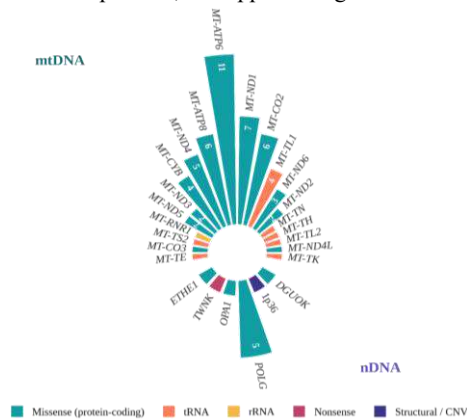


Figure 1. Molecular distribution of the genetic variants identified within the mitochondrial involvement group.

Legend: The circular plot segregates variants into mitochondrial (mtDNA, top hemisphere) and nuclear (nDNA, bottom hemisphere) compartments. Each radial bar represents a distinct gene or locus, where bar length and numerical labels indicate absolute variant counts. Color coding denotes functional classifications: missense/protein-coding (teal), tRNA (coral), rRNA (yellow), nonsense (magenta), and structural/CNV (dark purple).

Parallel to these qualitative sequence analyses, the quantitative evaluation of the mitochondrial genome via real-time qPCR revealed distinct variations in mtDNA copy number within the cohort of 39 patients presenting with mitochondrial involvement. A

baseline normal copy number profile was maintained in 13 individuals. In contrast, a profound quantitative depletion was identified in 6 patients, an observation that closely corresponds with the presence of deleterious nuclear variants in replication and maintenance apparatus genes such as *POLG*, *DGUOK*, and *TWNK*. The remaining cases demonstrated clear quantitative shifts indicative of altered mitochondrial biogenesis or compensatory stress responses, with 11 patients exhibiting a mild increase in copy number and 9 individuals displaying a pronounced over-compensation profile.

Genomic and clinical inter-relations

To systematically evaluate the clinical and metabolic determinants defining the mitochondrial involvement group, a Spearman correlation matrix analysis was performed across the broader screening cohort ($n = 240$) and visualized via a heatmap (Figure 2). By leveraging this comprehensive screening architecture, the analysis explicitly spotlights how individual phenotypic features correlate with classification into the target mitochondrial group, reinforcing that no isolated marker carries diagnostic weight on its own, as most coefficients within the matrix scale moderately between 0.2 and 0.4. The profile of this specific group was most prominently anchored by the modified Nijmegen score ($\rho = 0.47$), hyperlactatemia ($\rho = 0.40$), and hyperalaninemia ($\rho = 0.38$). Directly below this primary tier, a secondary cluster of significant determinants emerged at approximately $\rho = 0.26$, firmly tying mitochondrial involvement group status to basal ganglia involvement, marked neuromuscular dysfunction, and developmental regression.

Weaker but still statistically manifest associations with the target mitochondrial involvement group were observed for electrocardiographic deviations, general neuroimaging alterations, cardiac involvement, ophthalmologic abnormalities, brainstem involvement, and cerebral and cerebellar atrophy, with rho values ranging tightly between 0.17 and 0.23. Conversely, endocrine and growth manifestations ran slightly in the opposite direction ($\rho = -0.13$), while features such as hypotonia, decompensated metabolic acidosis, seizures, age at onset, and age at inclusion demonstrated no meaningful statistical link to this specific classification.

Discussion. The phenotypic diversity and molecular underpinnings in this cohort of 39 predominantly pediatric patients emphasize the aggressive nature and gravity of early-onset mitochondrial dysfunction. With a median symptom onset of three months and a mortality rate approaching 18%, these findings highlight the vulnerability of infantile tissues during critical developmental windows. Methodologically, this investigation relied on a pragmatic adaptation of the NMDS, intentionally omitting invasive muscle biopsies and tissue enzymology. As the contemporary pediatric landscape shifts toward a genomics-first [10], non-invasive paradigm, dictated by patient fragility and regional infrastructure constraints, this approach proved highly effective. The correlation between the modified score and group assignment ($\rho = 0.47$) validates that a structured clinical and biochemical framework remains a powerful anchoring tool to guide downstream advanced genomic techniques.

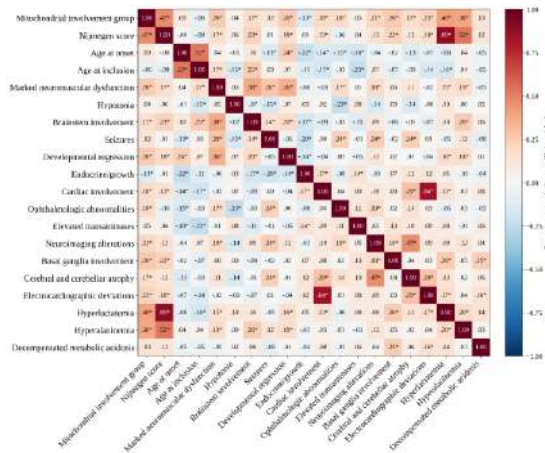


Figure 2. Spearman correlation matrix heatmap of clinical, metabolic, and neuroimaging determinants across all screened cases.

Legend: The color bar denotes correlation coefficients (rho) from red (+1.00) to blue (-1.00). Asterisks () indicate statistical significance ($p < 0.05$), and blank cells represent parameter pairs with <20 shared observations to ensure statistical reliability.*

To distinguish true mitochondrial pathology from overlapping neurodevelopmental mimics, internal correlation data establish a clear diagnostic hierarchy. Severe systemic metabolic disruption forms the foundation of these variable presentations, with hyperlactatemia and hyperalaninemia serving as primary statistical anchors and direct functional proxies for anaerobic pathways shifted by compromised bioenergetics. Closely aligned with this metabolic disruption, a secondary cluster firmly ties mitochondrial involvement to structural and functional neurological decay. Specifically, basal ganglia involvement, marked neuromuscular dysfunction, and developmental regression emerged as the most potent indicators of underlying pathology, clustering tightly at a correlation threshold of approximately $\rho = 0.26$. This statistical linkage directly mirrors the severe clinical neurological burden, where seizures affected more than two-thirds of patients and brainstem involvement reached nearly 44%. Furthermore, the matrix highlights the fundamentally multisystemic nature of these disorders through clear concurrent associations with extra-neurological features, including ophthalmic abnormalities compromising over 64% of the cohort and cardiac anomalies, reinforcing the necessity of a comprehensive, multi-parametric diagnostic approach. The deployed multi-tiered genetic workflow unmasked a complex molecular spectrum dominated by Complex I disruptions and multi-complex respiratory chain vulnerabilities. Sequentially pairing primary qPCR-HRM screening with targeted Sanger sequencing of mitochondrial coding genes and advanced nuclear genomic assays

successfully identified clinically relevant variants across both genomic compartments. This integrated approach captured a highly heterogeneous landscape of mtDNA mutations and nuclear gene disruptions (such as *POLG*, *TWINK*, and *DGUOK*), establishing molecular evidence of mitochondrial involvement in 39 of the 240 patients (16.3%). Crucially, this comprehensive genomic strategy also uncovered alternative, non-mitochondrial genetic etiologies in 47 additional patients (19.6%), underscoring the high prevalence of genetic phenocopies among cases referred for suspected mitochondrial pathology. This dual-distribution diagnostic yield closely mirrors data documented in international registries, validating our institutional findings within an established epidemiological framework that routinely captures both primary mitochondrial defects and alternative genetic phenocopies due to immense clinical overlap. Our findings align remarkably well with the results of *Kerr et al.* [11], who utilized a comparable dual-genomic strategy to uncover a primary mitochondrial etiology in 17.7% of cases (69 out of 390 patients) alongside a substantial subpopulation of 115 non-mitochondrial genetic diagnoses. A similar distribution is observed in smaller, tightly phenotyped cohorts; for instance, *Grigalionienė et al.* [12] achieved a 13.3% mitochondrial confirmation rate (11 out of 83 patients) while simultaneously identifying six non-mitochondrial conditions and one combined molecular pathology. Furthermore, at a family-based level, *Schon et al.* [13] established a molecular diagnosis of mitochondrial disease in 12.2% of their cohort (39 families) alongside 65 families presenting with alternative non-mitochondrial causes. On a much broader scale, this dual-distribution paradigm remains highly reproducible; in a large-scale series, *Rouzier et al.* [14] isolated a primary mitochondrial disorder in 322 cases, establishing a highly consistent confirmation rate of approximately 16%, while identifying alternative genetic etiologies in 75 individuals from a vast screening pool. Acknowledging these alternative genetic outcomes across reference registries, alongside our own identification of 47 non-mitochondrial cases, underscores a fundamental clinical reality: advanced, high-throughput genomic evaluation is essential not only for confirming mitochondrial involvement but also for resolving the complex phenotypic overlap characteristic of these neurodevelopmental and systemic mimics. While providing a comprehensive clinical and molecular registry, several methodological limitations merit consideration. As a single-center study, the sample size is restricted, and the genetic workflow reflects a pragmatic escalation strategy rather than uniform whole-genome sequencing. A primary constraint was the absence of invasive functional investigations, specifically muscle biopsies for histopathological, histochemical, and respiratory chain enzymatic assays, precluding tissue-level verification of mitochondrial impairment. This gap is compounded by relying exclusively on peripheral blood samples, which can underrepresent tissue-specific heteroplasmy or miss mtDNA alterations that manifest predominantly in post-mitotic tissues like skeletal muscle. Additionally, while literature supports early, expanded next-generation sequencing [15, 16], regional economic barriers and lack of national reimbursement limited systematic use, leaving access

dependent on out-of-pocket family resources. Consequently, pathogenic variants outside our targeted scope may have remained undetected, highlighting the ongoing regional need to pair robust clinical profiling with accessible, dual-genome sequencing strategies.

Conclusion. This study delineates the clinical, metabolic, and molecular characteristics of a predominantly pediatric cohort with mitochondrial involvement, identified from a broader multi-systemic screening pool. Utilizing a multi-tiered genomic workflow, relevant genetic variants across the mitochondrial and nuclear genomes were identified in 16.3% of the cases (39 out of 240 patients). The findings illustrate that pairing a modified Nijmegen Mitochondrial Disease Score, hyperlactatemia, and hyperalaninemia with key structural and neurological markers, specifically basal ganglia anomalies, brainstem lesions, and developmental regression, establishes a dependable, non-invasive framework to identify high-probability cases within this population. These outcomes highlight the essential nature of unified diagnostic paradigms that cross-link extensive phenotypic stratification with both focused and expanded genomic screening. Moving forward, integrating advanced high-throughput sequencing pipelines and functional tissue analyses remains imperative to elevate diagnostic resolution and guide individualized patient management in complex clinical environments.

References

1. Osellame LD, Blacker TS, Duchen MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(6):711-23.
2. Mei J, Ding P, Gao C, et al. Mitochondrial Diseases: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Advances. *MedComm* (2020). 2025 Sep 12;6(9):e70385.
3. Cao J, Wu H, Li Z. Recent perspectives of pediatric mitochondrial diseases. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):13-18.
4. Grier J, Hirano M, Karaa A, et al. Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. *Neurol Genet.* 2018;4(2):e230.
5. Forny P, Footitt E, Davison JE, et al. Diagnosing Mitochondrial Disorders Remains Challenging in the Omics Era. *Neurol Genet.* 2021;7(3):e597.
6. Ambrose A, Bahl S, Sharma S, et al. Genetic landscape of primary mitochondrial diseases in children and adults using molecular genetics and genomic investigations of mitochondrial and nuclear genome. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):424.
7. Labory J, Fierville M, Ait-El-Mkadem S, et al. Multi-Omics Approaches to Improve Mitochondrial Disease Diagnosis: Challenges, Advances, and Perspectives. *Front Mol Biosci.* 2020;7:590842.
8. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology.* 2006;67(10):1823-6.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
10. Witters P, Saada A, Honzik T, et al. Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. *Genet Med.* 2018;20(11):1478-1481.
11. Kerr M, Hume S, Omar F, et al. MITO-FIND: A study in 390 patients to determine a diagnostic strategy for mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):66-82.
12. Grigalioniė K, Burnytė B, Ambrozaitytė L, et al. Wide diagnostic and genotypic spectrum in patients with suspected mitochondrial disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):307.
13. Schon KR, Horvath R, Wei W, et al. Use of whole genome sequencing to determine genetic basis of suspected mitochondrial disorders: cohort study. *BMJ.* 2021;375:e066288.
14. Rouzier C, Pion E, Chaussonnet A, et al. Primary mitochondrial disorders and mimics: Insights from a large French cohort. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(6):1478-1491.
15. Barretta F, Uomo F, Caldora F, et al. Combined MITOchondrial-NUCLEAR (MITO-NUCLEAR) Analysis for Mitochondrial Diseases Diagnosis: Validation and Implementation of a One-Step NGS Method. *Genes (Basel).* 2023;14(5):1087.
16. Tsai NC, Liou CW, Cheng YH, et al. The establishment of a molecular diagnostic platform for mitochondrial diseases: From conventional to next-generation sequencing. *Biomed J.* 2025;48(2):100770.

SPINAL MUSCULAR ATROPHY: CLINICAL ASPECTS AND GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS IN THE ASSESSMENT OF DISEASE SEVERITY

*Coliban Iulia¹, Blăniță Daniela², Egorov Vladimir²,
Ușurelu Natalia², Sacară Victoria¹*

¹Scientific Laboratory of Human Molecular Genetics

*²Scientific Laboratory of Hereditary Pathology Prevention,
Institute of Mother and Child*

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder caused by biallelic pathogenic variants or deletions in SMN1. Although SMN2 copy number is a major modifier of disease severity, phenotypic variability remains important. In pediatric practice, integrating genotype with age at onset, motor development, and the diagnostic pathway may support a more realistic assessment of disease severity.

Materials and Methods: We analyzed 96 individuals evaluated between 2019 and 2024: 36 patients with genetically confirmed SMA and 60 genetically tested individuals negative for SMA, who served as controls. Genotype data included SMN1 status, SMN2 copy number and, when available, NAIP copy-number status. Clinical analyses were limited to SMA-confirmed patients and focused on age at symptom onset, initial motor signs, motor milestones, feeding or respiratory involvement, age at genetic confirmation, and previous diagnostic evaluations. Clinical burden was estimated as the total number of documented manifestations per patient. CNV-defined genotype groups were compared descriptively using non-parametric tests. To illustrate genotype-phenotype variability, two representative SMA cases with different SMN2/NAIP profiles and diagnostic trajectories were comparatively analyzed.

Results: Among SMA patients, mean clinical burden was 3.57 ± 1.69 manifestations per patient (range 2-8). Burden varied descriptively across CNV-defined genotype groups; however, differences were not statistically significant (Kruskal-Wallis $p=0.356$; Spearman $\rho=0.046$, $p=0.792$), supporting relevant intra-group heterogeneity. Clinically, early-onset cases were mainly characterized by hypotonia, reduced spontaneous movements, feeding or respiratory vulnerability, and faster functional decline. Later-onset cases were more often associated with delayed motor acquisitions, proximal weakness, fatigue, and slower progression. The comparative analysis highlighted this variability. One child with four SMN2 copies and heterozygous NAIP deletion (HN5S4 genotype) presented in early infancy and was referred relatively rapidly for molecular testing because of evident hypotonia and functional impairment. A second child with three SMN2 copies and no NAIP deletion (NN5S3 genotype) had later onset, partial acquisition of motor milestones, and a longer diagnostic odyssey involving repeated orthopedic, neurologic, and rehabilitation assessments before genetic confirmation.

Conclusions: SMA severity assessment in pediatric patients should integrate molecular findings with the chronology and intensity of clinical manifestations. The statistical data confirm heterogeneous clinical burden across CNV-defined groups, while the two-case comparison makes this variability easier to communicate in a pediatric context. Considering the diagnostic odyssey observed in some SMA cases, detailed system-based clinical assessment may not always ensure a timely diagnosis when the initial signs are nonspecific or slowly progressive. Therefore, early genetic testing should be considered in children with hypotonia, progressive weakness, or delayed motor development. *SMN2* copy number remains an important severity modifier, but this modifier alone does not fully predict clinical expression or time to diagnosis. In highly heterogeneous diseases with potentially irreversible neuromuscular impairment, evaluation of multiple genetic targets, including *SMN2* and *NAIP*, is essential for severity stratification, timely therapeutic decisions, and improved quality of life.

Keywords: *spinal muscular atrophy; SMN1; SMN2 copy number; NAIP; genetic testing; genotype-phenotype correlation; diagnostic odyssey; pediatric neuromuscular disease*

STENOZA TOTALĂ A BRONHIEI LOBARE SUPERIOARE DREPTĂ – ANOMALIE BRONȘICĂ RARĂ LA COPIL

Iana Coropceanu-Uzun, Alina Dănilă, Svetlana Șciuca

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica
Moldova*

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

Introducere: Stenoza bronșică congenitală reprezintă o malformație rară a arborelui bronșic, caracterizată prin reducerea semnificativă a lumenului bronșic la nivel segmentar sau lobar, ca urmare a unor defecte de dezvoltare ale structurilor cartilaginoase bronșice. Procesul stenotic poate interesa un segment limitat al bronhiei, fiind determinat de modificări ale exoscheletului cartilaginous, cu apariția unor zone de îngustare fixă ce perturbă ventilația pulmonară normală [1, 2].

Din punct de vedere morfopatologic, stenoza bronșică congenitală intrinsecă poate fi cauzată de prezența unor diafragme membranoase inelare sau semilunare, precum și de benzi fibroase intraluminal care traversează bronhia și reduc calibrul acesteia. Aceste modificări structurale determină tulburări ventilatorii de diferite grade, favorizând retenția secrețiilor, atelectazia și infecțiile respiratorii recurente. În numeroase cazuri, afecțiunea se asociază cu displazie cartilaginoasă și bronhomalacie, elemente care contribuie suplimentar la colapsul dinamic al căilor aeriene și la severitatea manifestărilor clinice [1, 2, 3].

Stenoza bronșică congenitală reprezintă o malformație rară a căilor aeriene, considerată o cauză neobișnuită de detresă respiratorie neonatală. Deși poate fi identificată ocazional prenatal prin investigații imagistice, în majoritatea cazurilor manifestările clinice devin evidente în perioada neonatală sau în primul an de viață. Severitatea tabloului clinic depinde în principal de localizarea stenozei și de gradul reducerii lumenului bronșic rezidual [1, 2, 4, 5].

Din punct de vedere fiziopatologic, îngustarea bronșică determină frecvent un mecanism, care favorizează retenția aerului distal din segmentul stenozat și apariția hiperinflației pulmonare. În consecință, examenul clinic poate evidenția diminuarea unilaterală a murmurului vezicular, iar obstrucția fixă a căilor aeriene poate genera stridor atât inspirator, cât și expirator [1, 5].

Manifestările clinice sunt variabile și includ respirație zgomotoasă, wheezing persistent, tuse iritativă, cianoză și episoade recurente de insuficiență respiratorie. Simptomatologia se poate accentua în timpul efortului fizic și se poate complica prin infecții pulmonare recurente, ca rezultat al afectării drenajului bronșic și al retenției secrețiilor. În formele severe, în special atunci când stenoza bronșică se asociază cu stenoză traheală, nou-născuții pot prezenta detresă respiratorie imediat după naștere, necesitând suport ventilator [1, 3, 5, 6]. În formele moderate sau ușoare, semnele clinice pot rămâne discrete pentru o perioadă îndelungată, fiind reprezentate doar prin dispnee de efort sau limitarea fluxului aerian, ceea ce poate întârzia diagnosticul până în

copilăria tardivă sau adolescență. În anumite cazuri, malformația este identificată accidental în cursul investigațiilor efectuate pentru alte patologii respiratorii. Diagnosticul necesită explorări imagistice avansate, în special tomografie computerizată pentru evaluarea directă a localizării și severității stenozei [1, 3, 5, 7]. Absența diagnosticului precoce și a tratamentului corectiv adecvat, favorizează evoluția progresivă a leziunilor bronhopulmonare cronice. Persistența obstrucției bronșice determină alterarea drenajului secrețiilor și menținerea unui proces inflamator cronic la nivelul căilor respiratorii, ceea ce predispune la infecții respiratorii recurente.

În timp, pacienții pot dezvolta sindrom bronhoobstructiv refractar la terapia bronhodilatatoare convențională, episoade repetate de bronșită cronică și modificări structurale ireversibile ale arborelui bronșic [3].

Managementul terapeutic al stenozei bronșice congenitale la copilul mic rămâne o provocare majoră, din cauza particularităților anatomice și a complexității tehnicilor reconstructive necesare. Intervenția chirurgicală este îngreunată de calibrul redus al lumenului bronșic și de distanța scurtă dintre trahee și parenchimul pulmonar, ceea ce limitează posibilitățile de reconstrucție și crește riscul complicațiilor operatorii. Obiectivul principal al tratamentului chirurgical constă în restabilirea permeabilității căilor aeriene, cu conservarea maximală a funcției pulmonare [2, 8]. Cu toate acestea, morbiditatea postoperatorie după procedurile de bronhoplastie sau reconstrucție traheobronșică rămâne semnificativă, iar rezultatele raportate în literatură sunt variabile, aspect explicat și prin raritatea acestei malformații [2, 9]. Utilizarea stenturilor endobronșice este considerată o opțiune terapeutică minim invazivă, însă rămâne controversată din cauza limitărilor legate de creșterea copilului și a riscului de nepotrivire dimensională în timp. După implantare, stentul suferă un proces progresiv de integrare la nivelul mucoasei bronșice, fenomen denumit mucozalizare, care contribuie la restabilirea fluxului mucociliar fiziologic și reduce riscul de migrare sau deplasare a dispozitivului. Intervalul necesar pentru realizarea completă a mucozalizării este variabil, fiind raportat, în medie, între 20 și 90 de zile. Pe termen lung, evoluția copilului poate impune reevaluări și intervenții endoscopice repetate, inclusiv dilatații bronșice succesive, necesare pentru menținerea permeabilității căilor aeriene și adaptarea calibrului bronșic la creșterea normală a arborelui traheobronșic [2].

Importanța subiectului: Stenoza bronșică la copil reprezintă o afecțiune rară, cu impact semnificativ asupra funcției respiratorii, asociată frecvent cu dificultăți de diagnostic din cauza manifestărilor clinice nespecifice. Prezentarea cazului clinic evidențiază particularitățile clinico-imagistice ale acestei patologii și importanța stabilirii precoce a diagnosticului pentru prevenirea complicațiilor respiratorii.

Material și metode: A fost realizată analiza retrospectivă a unui caz clinic pediatric, în baza datelor clinice și paraclinice, la un copil internat în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Rezultate: Pacient I.G., sex masculin în vârstă de 10 luni, a fost internată în IMSP IMC, secția de pneumologie cu acuze la respirație zgomotoasă, tuse slab productivă, respirație dificilă.

Istoricul bolii: Debutul bolii a fost la vârsta de 8 luni, când copilul a prezentat respirație zgomotoasă și tuse uscată. În evoluție, simptomatologia respiratorie s-a menținut, motiv pentru care a necesitat internare într-un spital raional, unde investigațiile imagistice au evidențiat modificări de tip bronhopneumonie bilaterală, cu accentuarea desenului hilar bilateral. A fost inițiat tratament antibacterian cu cefaxim și gentamicină. Pe parcursul spitalizării, evoluția clinică a fost progresiv negativă, cu persistența simptomelor respiratorii și lipsa ameliorării sub tratamentul administrat. Examenul radiologic de control a confirmat persistența modificărilor pulmonare bilaterale, fără dinamică semnificativă. Având în vedere evoluția și lipsa răspunsului terapeutic, pacientul a fost transferat ulterior în cadrul IMSP IMC, în secția de pneumologie pentru continuarea investigațiilor și instituirea conduitei terapeutice specializate.

Istoricul vieții: Copil de la sarcina a III-a, nașterea a III-a. Naștere fiziologică la 38 de săptămâni, cu greutatea la naștere – 2850 gr, talia – 48 cm. Anomalie cromosomală – Trisomia 21.

Examenul obiectiv: Starea generală gravă. T-36,5°C, FCC-128/min, FR-48/min, SpO₂-97%. Dezvoltarea fizică: m-7400 g (P5, -1,65z), t-69 cm (P7, - 1.49z). Pc-42 cm, fontanela anterioară 1 cm x 0,5 cm, normotensivă. Copilul prezintă respirație zgomotoasă. Tuse rară slab productivă. Tegumentele - cu desen marmorat, curate. Extremitățile uscate. *Facies* rotund cu hipotonie facială, rădăcină nazală joasă, fante palpebrale oblice, epicanthus, urechi mici jos inserate, pliu simian. Turgorul și elasticitatea țesuturilor păstrate. Țesutul adipos subcutanat micșorat. Tonus muscular scăzut. Istmul faringian fără depuneri, cu hiperemie moderată. Eliminări seroase nazale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Sistemul respirator: tiraj subcostal, suprasternal ușor. Percuția cutiei toracice: submatitate pe dreapta anterior. Auscultativ pulmonar - respirație atenuată pe dreapta anterior, raluri subcrepitante, sibilante bilateral, crepitații pe dreapta. Sistemul cardiovascular: zgomotele cardiace, ritmice, accelerate. Suflu sistolic prezent la apex. Sistemul digestiv: abdomenul la palpare moale, sunet timpanic. Ficatul + 1,0 cm de la rebordul costal, splina sub rebordul costal stâng. Sistemul reno-urinar: micții libere. Scaun prezent.

Date paraclinice. Hemograma: hemoglobina 127 g/l; eritrocite $4.40 \times 10^6/\mu\text{L}$, leucocite $7.79 \times 10^9/\text{L}$, neutrofile 47.90%, eozinofile 0.1%, limfocite 45.70%, monocite 5.90%, trombocite $357 \times 10^9/\text{L}$, VSH 5 mm/h.

Biochimismul seric: ALT 18.50 U/L; AST 27 U/L; Calciu 2.27 mmol/l; Calciu ionizat 4.30 mg/dl; Creatinina 34 $\mu\text{mol/l}$; Potasiu 5.48 mmol/l; Proteina totală 62.10 g/l; Lactat dehidrogenaza 202 U/L; Sodiu 145 mmol/. Sumarul urinei: galbenă, neutră, transparentă, epiteliiu plat 0-1, leucocite 1-2.

Bacteriologia sputei: *Klebsiella pneumoniae* 10^4 , rezistent la: amoxicilin, ampicilina, cefatoxim, cefepime, cefoperazon, ceftriaxon, cefuroxim, și sensibil la: amikacina, amoxicilina + Ac. Clavulanic, ceftazidim, ciprofloxacina, co-trimoxazol, ertapinam, gentamicin, imipenem, piperacilin/tazobactam.

Examen imunologic: Imunoglobulina A 0.24 mg/ml; Imunoglobulina E 11.4 IU/ml; Imunoglobulina G 8.27 mg/ml; Imunoglobulina M 0.31 mg/ml; PCR 2.6 μ g/ml. Hormoni: tireotropina TSH 1.00; Tiroxina totală T4 140.00; Triiodtironina totală T3 1.90.

EKG: ritm sinusual 151. AE-Verticală. Sindrom de repolarizare precoce. Dereglări metabolice.

USG organe interne: ficatul – lobul drept 73 mm, lobul stâng 34 mm, contur regulat, parenchimul omogen. Vena portă 4 mm. Vezica biliară 54x16 mm, inflexiune la gât. Pancreasul: cap 6 mm, corp 6 mm, coadă 7 mm. Splina: 57x30 mm.

NSG: structurile medii cerebrale nu-s deviate. LS = Ld = 57,0. Ventricolii laterali la nivelul coarnelor anterioare - 9 x 4 mm, S=D. La nivelul corpului 3 mm, S=D. Ventricolul III: lățimea 6 mm. Pl chorioid 12 mm, omogen. S=D. Parenchimul cerebral de ecogenitate medie. Arhitectura creierului conturată. Sulcul interemisferic 5mm. Spațiul subarahnoidian frontal 5mm. Spațiul subarahnoidian parietal - nu-s dilatate. Apeductele deschise.

Radiografia cutiei toracice: Bronhopneumonie bilateral. Hili îngroșați bilateral. Tomografia computerizată pulmonară: Date CT imagistice sugestive pentru stenoza totală intrinsecă a bronhiilor lobare superioare pe dreapta, asociate cu modificări atelectatice - dop de mucus? Infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală. Bulă aerică subpleurală în S6 pe stânga. Multiple aderențe bazale bilaterale. Dextropoziția aortei ascendente și toracale. Prezența anomaliei vasculare congenitale – inel vascular incomplet asociat cu diverticul Kommerell (figura 1).



Figura 1. Scan CT pulmonar la copil cu stenoză bronșică.

Consultația medicului cardiolog: se recomandă consult interdisciplinar cu medic genetician, neurolog și cardiocirurg, cu reevaluare cardiologică și efectuarea ecocardiografiei.

Consultația medicului endocrinolog: se recomandă supraveghere în evidența medicului de familie și a medicului pediatru, cu monitorizarea funcției tiroidiene prin determinarea periodică a TSH, fT4 și T3 (o dată pe an) în scop de screening, având în vedere riscul crescut de hipotiroidism pe fondul patologiei genetice de bază.

Diagnostic: Pneumonie pe dreapta, evoluție severă, formă complicată (J150). Insuficiență respiratorie acută grad I (J960). Stenoza totală intrinsecă a bronhiilor lobare superioare pe dreapta (Q323). Anomalie congenitală a arcului aortic - inel vascular incomplet cu diverticul Kommerell. Dextropoziția arcului ascendent (Q254). Insuficiență cardiacă CF I CF NYHA/Ross (I509). Sindromul Down (Q909). Malnutriția proteino-energetică ușoară (E441).

Tratament: s-a instituit terapie antibacteriană cu ceftazidim, ceftriaxonă, asociată cu corticoterapie sistemică (dexametazonă) și bronhodilatator (salbutamol).

Concluzii:

Stenoza bronșică congenitală reprezintă o patologie rară a arborelui bronșic, cu manifestări clinice nespecifice, ceea ce determină frecvent dificultăți de diagnostic precoce și necesită o suspiciune clinică ridicată în fața simptomelor respiratorii persistente la sugar. Tabloul clinic este variabil, fiind influențat de localizarea și gradul stenozei, iar evoluția poate fi complicată prin infecții respiratorii recurente, sindrom bronhoobstructiv și modificări pulmonare secundare, uneori refractare la tratamentul standard. Investigațiile imagistice avansate, în special tomografia computerizată, sunt esențiale pentru confirmarea diagnosticului, evaluarea extensiei leziunilor și identificarea eventualelor anomalii asociate ale căilor aeriene sau vasculare. Managementul stenozei bronșice congenitale rămâne complex și individualizat, incluzând opțiuni conservatoare, endoscopice sau chirurgicale, însă prognosticul depinde în mare măsură de precocitatea diagnosticului și de severitatea afectării anatomice.

Bibliografie:

1. Laura Venditto, Giuliana Ferrante, Laura Tenero, Antonella Coretti, Francesca Petreschi, Veronica Bordonaro, Renato Cutrera, Adriano Carotti, Giorgio Piacentini. Congenital bronchial stenosis: a case report of an unusual diagnosis and its management in *Pediatric Respiratory Journal*, vol. 2(2), 90-95, 2024. doi: 10.56164/PediatrRespirJ.2023.36
2. Frederique Sauvat, Jean Luc Michel, Luke Harper, Lorenzo Mirabile, Robert Wan Hoi, Duke Ramful, Karim Bey, Pascal Schlossmacher, Vincent Couloignier, Yann Revillon. Successful management of congenital bronchial stenosis using an expandable stent in *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 47 (1), 1-4, 2012.
3. Șciuca, S., Petrovici, V., Selevestru, R., Neamțu, L., Adam, I., Balanțești, L., Tomacinschi, C. Bronșiectaziile la copii. Chișinău: Tipografia Centrală, 2018, 360 p.
4. Poupalou A, Varet C, Lauron G, Steyaert H, Valla JS. Perinatal diagnosis and management of congenital bronchial stenosis or atresia: 4 cases in *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 141(1), 2011. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.046.
5. Kiener A, Anderson A, Thomas A. Congenital Bronchial Stenosis Presenting as Neonatal Respiratory Distress: A Case Report in *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 58(2), 2020.
6. Schweiger C, Cohen AP, Rutter MJ. Tracheal and bronchial stenoses and other obstructive conditions in *Journal of Thoracic Disease*, vol. 8(11), 2016. doi: 10.21037/jtd.2016.11.74.
7. Hofferberth SC, Watters K, Rahbar R, Fynn-Thompson F. Management of Congenital Tracheal Stenosis in *Pediatrics*, vol. 136(3), 2015. doi: 10.1542/peds.2014-3931.
8. K. Prabhakaran, J.Z. Patankar. Bronchoplasty for bronchial stenosis in a neonate: a case report in *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 39 (4), 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.12.031>
9. V. Puri, D. Epstein, S.C. Raithe, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric lung transplantation in *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 140 (2), 2010. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.04.012.

OBSTRUCȚIA BRONȘICĂ PRIN CORP STRĂIN LA COPIL: IMPORTANȚA ANAMNEZEI ȘI A BRONHOSCOPIEI PRECOCE

Jecova Svetlana^{1,2}, Tomacinschii Cristina^{1,2}, Diana Rotaru-Cojocari^{1,2}, Șciuca Svetlana^{1,2}, Mariana Guzman², Ina Garbi², Valentina Simboteanu²

*¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie,*

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

REZUMAT

Introducere: Aspirația corpurilor străini traheobronșici reprezintă o urgență pediatrică cu potențial evolutiv sever, întâlnită predominant la copilul mic. Diagnosticul devine dificil atunci când episodul de aspirație nu este relatat, iar simptomatologia se manifestă prin tuse persistentă, wheezing sau infecții respiratorii recurente. Corpii străini organici, în special fragmentele alimentare, pot produce obstrucție bronșică, inflamație locală, retenție de secreții și endobronșită secundară.

Scopul lucrării: Prezentarea unui caz clinic de aspirație a fragmentelor de arahide la un copil de 1 an și 10 luni, cu evoluție prelungită, manifestări respiratorii persistente și diagnostic stabilit prin bronhoscopie rigidă.

Materiale și metode: A fost analizat retrospectiv cazul unui copil internat în secția Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu sindrom obstructiv respirator sever și suspiciune de corp străin traheobronșic. Evaluarea a inclus analiza datelor anamnestice, clinice, biologice, radiologice, tomografice și bronhoscopice, cu interpretarea cazului prin raportare la literatura actuală privind aspirația corpurilor străini la copil.

Rezultate: Copilul a prezentat o evoluție de aproximativ 4 luni, debutată prin tuse uscată persistentă, interpretată inițial ca pneumonie severă. Ulterior au apărut wheezing, dispnee expiratorie și respirație zgomotoasă, fără episod cert de sufocare relatat de familie. La internare s-au constatat semne clinice unilaterale de obstrucție bronșică: diminuarea excursiei respiratorii a hemitoracelui stâng, hipersonoritate la percuție și abolirea murmurului vezicular pe stânga. Radiografia toracică a evidențiat hiperinflație pulmonară stângă și deplasare mediastinală discretă spre dreapta. Bronhoscopia rigidă de urgență a confirmat obstrucția aproape completă a bronhului principal stâng prin multiple fragmente de arahide, asociată cu un fragment suplimentar în bronhul principal drept și endobronșită bilaterală cataraal-purulentă. Extragerea endoscopică, urmată de tratament antiinflamator, antibiotic și bronholavaj terapeutic, a determinat ameliorare clinică și radiologică semnificativă.

Concluzii: Cazul evidențiază necesitatea menținerii suspiciunii de corp străin endobronșic la copilul mic cu tuse persistentă, wheezing unilateral sau lipsă de răspuns la tratamentul standard al pneumoniei și sindromului bronhoobstructiv. Bronhoscopia rigidă rămâne metoda de referință pentru confirmarea diagnosticului și tratamentul

definitiv, iar intervenția precoce reduce riscul complicațiilor inflamatorii și structurale pulmonare.

Cuvinte-cheie: aspirație de corp străin; corp străin organic; diagnostic întârziat; copil mic; sindrom obstructiv bronșic; endobronșită; bronhoscopie rigidă.

INTRODUCERE. Aspirația corpurilor străini traheobronșici reprezintă una dintre cele mai importante urgențe respiratorii pediatrice, cu impact major asupra morbidității și mortalității la copilul mic. Frecvența crescută în primii ani de viață este explicată prin particularitățile anatomice ale căilor respiratorii, dentiția incompletă, coordonarea încă imatură a actului deglutiției, reflexele de protecție insuficient dezvoltate și comportamentul explorator oral specific vârstei [1-3]. În practica pediatrică, aspirația de corp străin trebuie considerată nu doar în fața unui episod acut de sufocare, ci și în cazul manifestărilor respiratorii persistente, recurente sau refractare la tratamentul obișnuit.

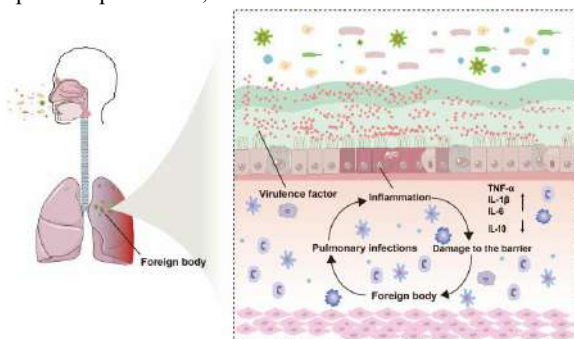


Figura 1. Infecții pulmonare recurente cauzate de aspirația unui corp străin.[8]

Corpii străini organici, în special arahidele, semințele și fragmentele alimentare vegetale, predomină în cazurile pediatrice și sunt în general radiotransparenți, ceea ce limitează identificarea directă prin radiografia toracică standard [3-5]. Prin proprietățile lor higroscopice și prin tendința de fragmentare, aceștia pot determina obstrucție bronșică parțială sau completă, edem mucos, retenție de secreții, reacție inflamatorie locală și colonizare microbiană secundară. Persistența materialului aspirat generează un cerc vicios obstructiv-inflamator, în care hipoventilația segmentară, alterarea clearance-ului mucociliar și inocularea repetată a florei orofaringiene favorizează endobronșita, pneumonia postobstructivă, atelectazia, granulațiile endobronșice și, în formele tardive, bronșiectaziile sau leziunile ireversibile [4,6-8].

Diagnosticul aspirației de corp străin poate fi evident atunci când există un episod martor de sufocare, urmat de tuse brusc instalată, wheezing sau detresă respiratorie. Totuși, în numeroase cazuri anamneza este neconcludentă, iar copilul este evaluat repetat pentru bronșită obstructivă, astm bronșic, pneumonie sau infecții respiratorii

recurente [4,6,7,16-20]. Cazurile cu evoluție prelungită au o valoare didactică deosebită, deoarece demonstrează limitele anamnezei negative și importanța corelării semnelor clinice unilaterale cu modificările radiologice indirecte.

Radiografia toracică rămâne investigația imagistică inițială, putând evidenția hiperinflație unilaterală, air-trapping, atelectazie, pneumonie postobstructivă sau deplasare mediastinală. Un examen radiologic aparent normal nu exclude însă diagnosticul, mai ales în cazul corpurilor străini organici. Tomografia computerizată poate crește acuratețea diagnosticului și poate evalua complicațiile, dar utilizarea ei trebuie raportată la contextul clinic, vârstă și expunerea la radiații [9,10]. În prezența unei suspiciuni clinice înalte, bronhoscopia rămâne metoda de referință pentru confirmarea diagnosticului și extragerea corpului străin [11-13,16-20].

Scopul lucrării constă în prezentarea și analiza unui caz clinic de corp străin traheobronșic organic cu evoluție respiratorie prelungită la copilul mic, diagnostic întârziat și manifestări clinico-radiologice sugestive pentru obstrucție bronșică unilaterală. Lucrarea urmărește evidențierea dificultăților diagnostice, a valorii semnelor semiologice unilaterale și a rolului bronhoscopiei rigide în managementul definitiv al acestei patologii.

MATERIALE ȘI METODE

A fost efectuată analiza retrospectivă a cazului unui copil de 1 an și 10 luni, internat în secția Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova, pentru sindrom obstructiv respirator sever și suspiciune de corp străin traheobronșic. Datele au fost colectate din documentația medicală și au inclus informații anamnestice, examen clinic obiectiv, parametri vitali, investigații de laborator, radiografie toracică, tomografie computerizată toracică, bronhoscopie rigidă diagnostică și terapeutică, precum și datele evoluției clinice postintervenționale.

Interpretarea cazului s-a realizat prin corelarea datelor clinice și paraclinice cu literatura de specialitate, fiind selectate articole recente și relevante privind aspirația corpurilor străini la copil, diagnosticul întârziat, valoarea radiografiei și tomografiei computerizate, precum și rolul bronhoscopiei în managementul pediatric [4,6,9-15]. Cazul a fost prezentat în manieră anonimă, fără date personale de identificare, respectând principiile de confidențialitate aplicabile prezentărilor clinice.

REZULTATE.

Prezentarea cazului clinic. Copil de sex masculin, în vârstă de 1 an și 10 luni, a fost internat în secția Pneumologie pentru tuse persistentă, respirație zgomotoasă, wheezing și dispnee expiratorie, cu suspiciune clinico-radiologică de corp străin traheobronșic. Din anamneză s-a constatat că boala a debutat în februarie 2026 prin tuse uscată, persistentă și chinuitoare. Ulterior s-au asociat febră și erupții cutanate, motiv pentru care copilul a fost internat în Spitalul Raional Căușeni cu diagnosticul de pneumonie severă. După tratamentul administrat, febra și manifestările cutanate s-au remis, însă tusea a persistat, fără ameliorare clinică semnificativă în contextul terapiei simptomatice cu mucolitice și inhalatii cu soluție fiziologică indicate în ambulator.

În săptămâna anterioară internării s-a înregistrat agravarea progresivă a simptomatologiei respiratorii, cu apariția acceselor de tuse predominant nocturnă, respirație zgomotoasă, wheezing și dispnee expiratorie. Mama nu a relatat un episod cert de sufocare, însă a menționat expunerea frecventă la alimente potențial aspirabile, inclusiv arahide și semințe de floarea-soarelui, în mediul familial. Această discrepanță dintre absența episodului martor și persistența simptomelor a reprezentat un element important al dificultății diagnostice. La internare, starea generală era gravă prin sindrom obstructiv respirator. Parametrii vitali au fost: temperatura 36,4 °C, frecvența respiratorie 46/min, frecvența cardiacă 128/min și saturația oxigenului periferic 96% în aer atmosferic. Examenul obiectiv a evidențiat asimetria mișcărilor respiratorii cu diminuarea excursiei hemitoracelui stâng, tiraj toracic discret, hipersonoritate la percuție pe stânga și abolirea transmiterii murmurului vezicular la nivelul hemitoracelui stâng. Pe hemitoracele drept s-au auscultat respirație aspră, raluri sibilante și subcrepitante rare. Asocierea wheezing-ului cu asimetrie ventilatorie marcată a orientat diagnosticul către o obstrucție endobronșică. Evaluarea antropometrică a evidențiat deficit ponderal semnificativ, cu masa corporală sub percentila 3 pentru vârstă și scor Z aproximativ -2 DS. Investigațiile biologice nu au susținut un sindrom inflamator sistemic important la momentul internării: hemoglobină 117 g/L, leucocite $8,29 \times 10^9/L$, VSH 6 mm/h. Absența unui răspuns inflamator biologic important, în contextul manifestărilor respiratorii persistente și al semnelor unilaterale, a susținut ipoteza unei cauze mecanice obstructive mai mult decât a unei pneumonii active.

Radiografia toracică anteroposterioară (fig.2) a evidențiat hiperinflația plămânului stâng, sindrom obstructiv bronșic și suspiciune de corp străin endobronșic, cu discretă deplasare mediastinală spre dreapta. Aspectul radiologic a fost compatibil cu mecanism de tip supapă, în care obstrucția parțială permite intrarea aerului în timpul inspirului, dar limitează evacuarea acestuia în expir, determinând air-trapping și hiperinflație unilaterală.



Figura 2. Radiografie toracică anteroposterioară: hiperinflație pulmonară unilaterală stângă, cu deplasare mediastinală discretă spre dreapta, sugestivă pentru sindrom obstructiv bronșic.

În contextul suspiciunii clinico-imagistice înalte de corp străin traheobronșic, s-a efectuat bronhoscopie rigidă de urgență. Examinarea endoscopică (fig.3,4) a evidențiat obstrucția aproape completă a bronhului principal stâng prin multiple fragmente de corp străin organic, compatibile cu arahide, asociată cu prezența unui fragment suplimentar la nivelul bronhului principal drept. Fragmentele au fost extrase endoscopic cu ajutorul forcepsului, cu restabilirea permeabilității arborelui bronșic.

Mucoasa bronșică stângă prezenta inflamație severă, aderențe multiple, hiperemie și sângerare laminară la contact instrumental. Diagnosticul postbronhoscopic a confirmat corpi străini traheobronșici multipli și endobronșită bilaterală cataral-purulentă, gradul II pe stânga și gradul I pe dreapta. Particularitatea cazului a constat nu doar în evoluția prelungită, ci și în caracterul multiplu și parțial bilateral al fragmentelor aspirate, ceea ce a amplificat răspunsul inflamator endobronșic.

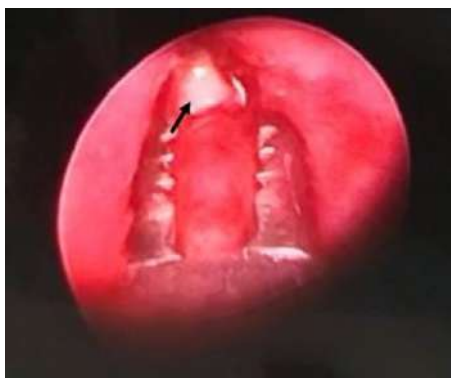


Figura 3. Imagine endoscopică intraoperatorie: corp străin organic vizualizat la nivelul bronhului principal stâng în timpul bronhoscopiei rigide.



Figura 4. Fragmente de arahide extrase endoscopic din arborele traheobronșic.

Postprocedural, pacientul a beneficiat de tratament complex cu antibioticoterapie, antiinflamator sistemic și terapie simptomatică. Bronhoscopia de control a evidențiat absența corpurilor străini reziduali, cu persistența modificărilor inflamatorii locale sub forma granulațiilor, aderențelor și depozitelor fibrinoase la nivelul bronhului stâng. În acest context s-a efectuat bronholavaj terapeutic, cu obiectivul de a reduce încărcarea secretorie și de a facilita remiterea inflamației locale. Evoluția clinică ulterioară a fost favorabilă, cu reducerea wheezing-ului, ameliorarea respirației și dispariția semnelor de obstrucție unilaterală severă. Radiografia toracică în dinamică (fig.5) a demonstrat normalizarea volumului pulmonar și remiterea sindromului obstructiv. Tomografia computerizată toracică (fig.6) ulterioară a evidențiat doar depuneri de mucus la nivel traheal, fără alte modificări patologice pulmonare sau mediastinale semnificative, confirmând evoluția favorabilă după extragerea corpurilor străini.



Figura 5. Aspect radiologic în dinamică după extragerea endoscopică: remiterea hiperinflației unilaterale și normalizarea raporturilor mediastinale.

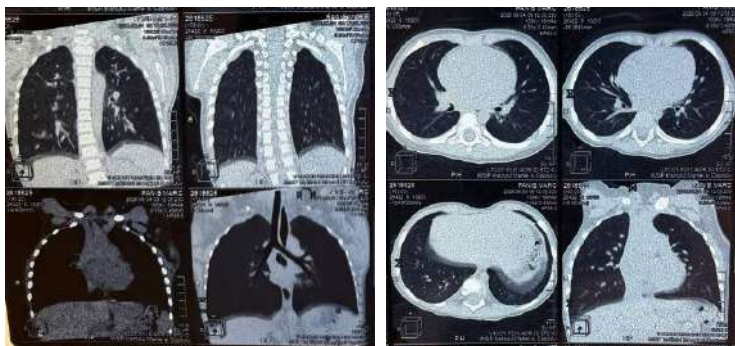


Figura 6. Tomografie computerizată toracică de control după extragerea corpurilor străini traheobronșici: fără modificări pulmonare reziduale semnificative.

DISCUȚII

Cazul prezentat ilustrează un scenariu clinic frecvent descris în literatura pediatrică: aspirație de corp străin organic la copilul mic, fără episod martor de sufocare și cu manifestări respiratorii persistente interpretate inițial ca pneumonie sau bronhoobstrucție infecțioasă. Diagnosticul întârziat al aspirației de corp străin rămâne o problemă importantă, deoarece anamneza negativă nu are valoare de excludere, iar simptomele pot fi intermitente sau nespecifice [4,6,7]. În raportările clinice, tusea și wheezing-ul sunt manifestări frecvente, însă valoarea lor diagnostică crește semnificativ atunci când sunt unilaterale, persistente sau asociate cu absența răspunsului la tratamentul standard [6,7,14,16-20].

În cazul nostru, perioada de aproximativ patru luni dintre debutul tusei și confirmarea bronhoscopică a diagnosticului a favorizat apariția endobronșitei cataral-purulente, a granațiilor și a aderențelor locale.

Această evoluție este concordantă cu datele care arată că retenția prelungită a corpului străin crește riscul de inflamație cronică, infecție postobstructivă, pneumonie recurentă, atelectazie, bronșiectazii și complicații supurative [6-8]. Al-Zahrani a descris un caz de aspirație cronică diagnosticată după 11 luni, inițial investigată ca boală pulmonară cronică, ceea ce subliniază caracterul de „diagnostic uitat” al acestei patologii în formele fără episod de aspirație recunoscut [6]. Un element particular al cazului îl constituie natura organică a corpului străin. Arahidele sunt printre cei mai frecvenți corpi străini alimentari aspirați la copil, iar compoziția lor lipidică și tendința de fragmentare pot accentua reacția inflamatorie locală. Materialul organic se poate comporta ca substrat pentru colonizare bacteriană, în timp ce edemul mucos și secrețiile retenționate agravează obstrucția. În formele cu retenție prelungită, răspunsul inflamator poate persista chiar și după extragerea completă, explicând necesitatea bronhoscopiei de control și a lavajului terapeutic în cazuri selectate [7,8]. Din punct de vedere semiologic, cazul subliniază importanța examenului clinic minuțios. Retardul ventilator al hemitoracelui stâng, hipersonoritatea la percuție, abolirea murmurului vezicular unilateral și wheezing-ul au orientat diagnosticul către obstrucție endobronșică. În practica pediatrică, wheezing-ul generalizat poate fi interpretat frecvent ca bronșiolită sau astm, însă wheezing-ul localizat ori asimetria auscultatorie impun excluderea corpului străin [1,4,6]. Lipsa febrei și absența sindromului inflamator biologic important la internare au susținut suplimentar natura predominant obstructivă a tabloului clinic.

Radiografia toracică a avut rol decisiv în consolidarea suspiciunii, evidențiind hiperinflația pulmonară unilaterală și deplasarea mediastinală discretă. Deoarece majoritatea corpurilor străini organici sunt radiotransparenți, semnele indirecte devin esențiale: air-trapping, hiperinflație, atelectazie, infiltrate recurente în același teritoriu sau pneumonie postobstructivă [3,9]. Totuși, literatura arată că radiografia poate fi normală în unele cazuri, iar un rezultat negativ nu exclude diagnosticul atunci când suspiciunea clinică este înaltă [9,10].

Rolul tomografiei computerizate este în prezent mai bine definit. Meta-analizele recente arată o performanță diagnostică ridicată a CT în aspirația de corp străin la copil, în special în cazurile cu radiografie neconcludentă sau manifestări cronice [9,10].

Totuși, CT nu substituie bronhoscopia atunci când datele clinice sunt sugestive, iar decizia trebuie individualizată, ținând cont de severitatea simptomelor, vârsta copilului, disponibilitatea bronhoscopiei și riscul de expunere la radiații. În cazul prezent, radiografia și examenul clinic au fost suficient de sugestive pentru efectuarea bronhoscopiei de urgență, iar CT a avut rol de evaluare postintervențională și excludere a complicațiilor reziduale. Bronhoscopia rigidă rămâne standardul de referință în multe centre pediatrice pentru corpii străini traheobronșici, deoarece permite controlul căilor respiratorii, ventilație simultană, aspirarea secrețiilor și utilizarea instrumentelor adecvate pentru extragerea materialului aspirat [11-13]. Datele recente privind bronhoscopia flexibilă arată rezultate bune în centre cu experiență, iar meta-analizele sugerează eficiență comparabilă în anumite situații; totuși, bronhoscopia rigidă continuă să fie preferată în copilăria mică, în obstrucții proximale, corpi străini voluminoși, fragmente alimentare multiple sau cazuri cu risc de deteriorare respiratorie [12,13]. În acest caz, caracterul multiplu al fragmentelor și obstrucția aproape completă a bronhului principal stâng au justificat abordarea rigidă. Întârzierea bronhoscopiei este asociată cu creșterea complicațiilor. Studiile recente privind intervalul dintre suspiciune și bronhoscopie arată că procedura efectuată tardiv se asociază mai frecvent cu pneumonie, necesar de tratament respirator suplimentar și internare în terapie intensivă [14].

În raport cu aceste date, cazul prezent demonstrează impactul întârzierii diagnostice nu prin deteriorare acută severă, ci prin inflamație endobronșică persistentă, modificări locale complexe și deficit ponderal asociat unei evoluții respiratorii cronice.

Din perspectivă practică, cazul susține introducerea în algoritmul clinic a unei întrebări sistematice privind expunerea copilului mic la alimente cu risc de aspirație, chiar și în absența sufocării observate. Părinții pot să nu recunoască sau să nu relateze episodul inițial, iar copilul poate prezenta ulterior doar tuse persistentă sau wheezing. Educația familială are rol preventiv major, deoarece evitarea nucilor, arahidelor, semințelor și a altor alimente fragmentabile la vârste mici poate reduce riscul de aspirație [2,3].

Limitarea principală a prezentării constă în natura retrospectivă a cazului și în imposibilitatea stabilirii cu exactitate a momentului aspirației. Totuși, corelarea anamnezei, semnelor clinice unilaterale, aspectului radiologic, bronhoscopiei și evoluției favorabile postextracție susține ferm diagnosticul de corp străin traheobronșic cu retenție prelungită. Valoarea didactică a cazului constă în evidențierea faptului că o pneumonie „care nu se rezolvă”, o tuse persistentă sau wheezing-ul unilateral la copilul mic trebuie să determine reevaluarea diagnosticului și orientarea promptă către explorare endoscopică.

CONCLUZIE

Aspirația corpurilor străine traheobronșici la copilul mic reprezintă o patologie obstructivă cu potențial sever, care poate evolua subacut sau cronic atunci când episodul de aspirație nu este observat sau nu este relatat de familie. Persistența tusei, wheezing-ul unilateral, asimetria ventilatorie, abolirea murmurului vezicular pe un hemitorace și lipsa răspunsului la tratamentul standard pentru pneumonie sau bronhoobstrucție trebuie să impună suspiciunea de corp străin endobronșic. Radiografia toracică poate orienta diagnosticul prin semne indirecte de obstrucție, precum hiperinflația unilaterală, air-trapping-ul și deplasarea mediastinală, însă un rezultat radiologic negativ nu exclude aspirația de corp străin organic. Bronhoscopia rigidă rămâne metoda de referință pentru confirmarea diagnosticului și tratamentul definitiv în cazul copilului mic cu suspiciune înaltă de corp străin traheobronșic, mai ales în obstrucțiile proximale și în aspirația de fragmente alimentare multiple. Diagnosticul precoce și extragerea endoscopică promptă reduc riscul endobronșitei cronice, al pneumoniei postobstructive, al granulațiilor, bronșiectaziilor și altor sechele pulmonare ireversibile.

BIBLIOGRAFIE

- Cramer N, Jabbour N, Tawarez MM, Taylor RS. Foreign Body Aspiration. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
- Begović I, Mihato V, Štefanović I, Vrsalović R, Geber G, Kereković E, Lučev T, Baudoin T. Parental Awareness of the Dangers of Foreign Body Inhalation in Children. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 4):26-33.
- Karišik M. Foreign Body Aspiration and Ingestion in Children. *Acta Clin Croat*. 2023;62(Suppl 1):105-112.
- Goh PL, Lim EH, Teo DSHM, Sairin ME. Challenges in Diagnosing Foreign Body Aspiration in Children. *Cureus*. 2022;14(1):e21519. doi:10.7759/cureus.21519.
- Ulas AB, Aydın Y, Eroglu A. Foreign body aspirations in children and adults. *Am J Surg*. 2022;224(4):1168-1173. doi:10.1016/j.amjsurg.2022.05.032.
- Al-Zahrani MS. Chronic foreign body aspiration in a Saudi child - an occult cause of chronic pulmonary disease: case report and literature review. *Saudi J Med Med Sci*. 2015;3(3):238-240. doi:10.4103/1658-631X.162039.
- Rance A, Mittaine M, Michelet M, Martin Blondel A, Labouret G. Delayed diagnosis of foreign body aspiration in children. *Arch Pediatr*. 2022;29:424-428. doi:10.1016/j.arcped.2022.05.006.
- Tang Q, Chen X, Ran K, Yang X, Yuan T, Li J, Zheng J, Xu C, Li H, Zhao Y, Wang J. Advances in understanding recurrent pulmonary infections following foreign body aspiration: a narrative review. *J Asthma Allergy*. 2025;18:1093-1103. doi:10.2147/JAA.S524781.
- El Khoury P, Makhoul M, El Hadi C, Haber C, Rassi S. CT scan in children suspected of foreign body aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;170(1):1-12. doi:10.1002/ohn.433.
- Lee JJW, Lawton T, Janvier A, et al. Clinical prediction models for suspected pediatric foreign body aspiration: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(9):787-796.
- Ghosh D, et al. Foreign body aspiration in children and emergency rigid bronchoscopy: a tertiary care experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75:1519-1524.
- Safia A, Elhadi M, et al. Flexible versus rigid bronchoscopy for tracheobronchial foreign body removal in children: a comparative systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024;13(18):5652. doi:10.3390/jcm13185652.
- Bjerregaard AT, et al. Time from suspected foreign body aspiration to bronchoscopy at Odense University Hospital during a 5-year period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2025. doi:10.1111/aas.70053.
- Majeed ZS, et al. Pediatric airway foreign body aspiration: a 5-year retrospective study. *Ear Nose Throat J*. 2025.
- Duyar MO, et al. Diagnostic performance of chest radiography and computed tomography in pediatric foreign body aspiration. *Children (Basel)*. 2025;12(8):1035. doi:10.3390/children12081035.
- Șciuca S. Aspirațiile de corp străin în respirologia pediatrică. *Buletin de perinatologie*. 2018 Sep 13;80(4):59-63.
- Rotaru-Cojocari D, Rașcov V, Selevestru R, Farmache N, Șciuca S. Constatări radiologice ale aspirației de corp străin în căile respiratorii la copii. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova: Moldovan Journal of Health Sciences: Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova. 2022.
- Rașcov V, Selevestru R, Șciuca S. Corpuri străine bronșici la copii. etiologie și particularități endoscopice. *Buletin de Perinatologie*. 2020 Nov 30;88(3):105-9.
- Șciuca S. Sindromul de tuse cronică la copil-viziuni noi și terapii contemporane. In *Actualități în pneumologia copilului 2023* (pp. 44-55).
- Rotaru-Cojocari D, Rașcov V, Șciuca S. Aspirația de corpi străini la copii—considerații clinico-epidemiologice. *Buletin de Perinatologie*. 2022 Apr 1;93(1):160-5

EOZINOFILIA SEVERĂ CA MANIFESTARE ATIPICĂ A ERORILOR ÎNNĂSCUTE ALE IMUNITĂȚII LA COPIL: DE LA SUSPICIUNE ALERGOLOGICĂ LA DIAGNOSTIC IMUNOLOGIC

Cristina Tomacinschii, Svetlana Șciuca, Mihaela Bătăneanț

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie, Chișinău, Republica Moldova; Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Turcanu”, Timișoara, România

Rezumat

Introducere. Eozinofilia severă la copil este frecvent interpretată inițial în cheia patologiei alergice, parazitare sau medicamentoase, însă în anumite contexte clinice poate reprezenta un marker indirect al unei erori înnăscute ale imunității (EII). Sindromul hiper-IgM X-linkat, determinat de variante patogene ale genei CD40LG, este o imunodeficiență combinată rară, caracterizată prin defect de comutare izotipică, hipogamaglobulinemie IgG/IgA, infecții respiratorii recurente și susceptibilitate la agenți oportuniști.

Scopul lucrării. Prezentarea unui caz pediatric rar de sindrom hiper-IgM X-linkat, confirmat genetic, manifestat prin eozinofilie severă și afectare respiratorie amenințătoare de viață, cu evidențierea rolului eozinofiliei ca semnal de alarmă pentru erorile înnăscute ale imunității.

Materiale și metode. Prezentăm un raport de caz clinic al unui sugar de sex masculin, cu debut respirator sever, eozinofilie marcată și confirmare genetică de deficit CD40 ligand. Datele clinice, hematologice, imunologice, microbiologice, imagistice și genetice au fost analizate retrospectiv și corelate cu literatura de specialitate privind XHIGM și eozinofilia asociată IEI.

Rezultate. Pacientul, în vârstă de 1 an, născut la 37 de săptămâni, cu antecedente de infecții respiratorii recurente, a fost internat prin debut acut cu vărsături, diaree, febră 39°C, detresă respiratorie severă, cianoză și alterarea stării de conștiență. La internare, saturația oxigenului era 68%, necesitând ventilație mecanică invazivă cu FiO₂ 70% și PEEP 5 cmH₂O. Analizele au evidențiat leucocitoză până la $27,48 \times 10^9/L$ și eozinofilie severă de 36,4%, cu număr absolut aproximativ $10 \times 10^9/L$. Profilul imunologic a arătat hipogamaglobulinemie profundă: IgA 0,02 mg/ml, IgG 0,34 mg/ml, cu IgM relativ păstrat 0,56 mg/ml. Au fost documentate infecții polimicrobiene severe cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, bacteriemie cu *Staphylococcus epidermidis* și Human Rhinovirus/Enterovirus; testarea pentru *Pneumocystis jirovecii* nu a confirmat infecția. CT toracic a evidențiat pneumonie bilaterală subtotală cu opacități extinse de tip „sticlă mată” și sindrom de detresă respiratorie acută. Analiza genetică a confirmat imunodeficiență combinată X-linkată prin mutație CD40LG (Xq26.3).

Concluzii. Cazul ilustrează valoarea eozinofiliei severe ca semnal de alarmă pentru IEI, mai ales atunci când se asociază cu infecții respiratorii amenințătoare de viață și

hipogamaglobulinemie IgG/IgA cu IgM păstrat. Recunoașterea precoce a fenotipurilor atipice poate accelera diagnosticul imunologic și orientarea terapeutică specializată.

Cuvinte-cheie: eozinofilie severă; erori înnăscute ale imunității; sindrom hiper-IgM X-linkat; CD40LG; copil; pneumonie severă; hipogamaglobulinemie.

Introducere

Eozinofilia reprezintă o modificare hematologică relativ frecventă în practica pediatrică, fiind asociată în mod obișnuit cu boli alergice, parazitoze, reacții medicamentoase, unele boli autoimune sau inflamații cronice. În majoritatea situațiilor, interpretarea clinică pornește de la ipoteza unei reacții alergologice sau infecțioase banale. Totuși, atunci când numărul absolut al eozinofilelor depășește semnificativ limitele uzuale și se asociază cu infecții recurente, hipoxemie severă, afectare pulmonară difuză, diaree persistentă sau răspuns neobișnuit la tratament, eozinofilia trebuie reevaluată ca posibil marker de imunodeficiență sau dereglare imună. Această schimbare de perspectivă este esențială în pediatrie, deoarece unele erori înnăscute ale imunității se pot manifesta inițial prin fenotipuri inflamatorii sau alergiforme, nu doar prin infecții clasice.

Sindroamele hiper-IgM constituie un grup heterogen de imunodeficiențe primare caracterizate prin imposibilitatea producerii adecvate a imunoglobulinelor de clasă IgG, IgA și IgE, în prezența unor valori normale sau crescute ale IgM. Forma X-linkată, cunoscută și ca HIGM1, este determinată de mutații ale genei CD40LG, localizată pe cromozomul Xq26.3, și duce la deficit funcțional de ligand CD40 pe limfocitele T activate. Interacțiunea CD40L–CD40 este indispensabilă pentru comutarea izotipică a limfocitelor B, formarea memoriei imunologice și activarea adecvată a macrofagelor și celulelor dendritice. Defectul acestei căi explică de ce XHIGM nu este doar o imunodeficiență umorală, ci o imunodeficiență combinată cu risc major pentru infecții bacteriene, fungice și oportuniste [1–4, 13–15].

Din punct de vedere clinic, copiii cu deficit CD40 ligand prezintă frecvent infecții respiratorii recurente, pneumonii severe, diaree infecțioasă sau neinfecțioasă, neutropenie, stagnare ponderală și risc crescut pentru complicații hepatobiliare, autoimune și neoplazice. Peste jumătate dintre băieții afectați devin simptomatici în primul an de viață, iar peste 90% până la vârsta de 4 ani. *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptosporidium parvum*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* și bacteriile încapsulate sau Gram-negative reprezintă agenți importanți în spectrul infecțios al bolii [4,5,14–17]. Din acest motiv, asocierea dintre afectarea pulmonară difuză, hipogamaglobulinemie IgG/IgA și valori relativ păstrate ale IgM trebuie considerată o combinație clinică de mare valoare diagnostică.

Eozinofilia severă rămâne însă o manifestare neobișnuită în XHIGM. Literatura menționează un număr limitat de cazuri în care sindromul hiper-IgM s-a prezentat cu eozinofilie marcată, de obicei în contextul unor infecții oportuniste sau fungice. În raportul publicat de Li și colaboratorii, eozinofilia severă a fost asociată cu pneumonie

interstițială, hipogamaglobulinemie și infecție cu *Pneumocystis jirovecii*, iar autorii au subliniat riscul de întârziere diagnostică atunci când tabloul este interpretat inițial drept alergologic sau parazitar [10]. Prezentul articol are ca scop descrierea unui caz pediatric sever, în care eozinofilia marcată a reprezentat o manifestare atipică a unei erori înnăscute ale imunității, confirmată ulterior prin testare genetică CD40LG.

Scopul lucrării a fost prezentarea și analiza unui caz pediatric rar de sindrom hiper-IgM X-linkat, confirmat genetic prin mutație CD40LG, manifestat inițial prin eozinofilie severă și insuficiență respiratorie acută amenințătoare de viață. Prin acest caz s-a urmărit evidențierea faptului că eozinofilia severă la sugar, mai ales atunci când se asociază cu infecții respiratorii recurente sau severe, hipogamaglobulinemie și evoluție clinică disproporționat de gravă, trebuie să orienteze precoce clinicianul către suspiciunea unei erori înnăscute ale imunității și către inițierea evaluării imunologice și genetice specializate.

Materiale și metode

Lucrarea este concepută ca raport de caz clinic, cu analiză narativă a datelor clinice și paraclinice și integrare în contextul literaturii de specialitate. Au fost evaluate retrospectiv informațiile disponibile privind antecedentele perinatale și infecțioase, simptomatologia de debut, parametrii respiratori la internare, necesarul de suport ventilator, hemoleucograma, markerii inflamatori și de coagulare, imunoglobulinele serice, rezultatele microbiologice, datele imagistice și confirmarea genetică. Cazul a fost analizat din perspectiva pneumologului pediatru și a clinicianului implicat în diagnosticul erorilor înnăscute ale imunității.

Pentru contextualizarea cazului au fost utilizate articole de sinteză și rapoarte de caz privind sindromul hiper-IgM, deficitul CD40 ligand, eozinofilia severă la copil și afectarea pulmonară în imunodeficiențe. Referințele au fost citate în stil Vancouver, în ordinea apariției în text. Întrucât pacientul este prezentat ca raport clinic anonim, fără elemente de identificare personală, accentul a fost pus pe semnificația diagnostică a asocierii dintre eozinofilie, hipogamaglobulinemie și infecție respiratorie severă.

Rezultate. Prezentarea cazului clinic. Pacientul este un sugar de sex masculin, în vârstă de 1 an, născut la termen precoce, la 37 de săptămâni de gestație, din sarcina a treia, nașterea a treia, cu masa la naștere 2900 g și talia 50 cm. Din antecedente se remarcă episoade respiratorii recurente, aspect care, retrospectiv, poate fi interpretat ca un prim semnal clinic al unei vulnerabilități imunologice. Debutul episodului actual a fost acut, prin vărsături, diaree și febră înaltă, până la 39°C, urmate de agravare rapidă cu detresă respiratorie severă, cianoză și alterarea stării de conștiență.

La internare, copilul se afla în stare extrem de gravă, cu hipoxemie severă, SpO₂ 68%, necesitând suport ventilator invaziv. Parametrii inițiali ai ventilației mecanice au inclus FiO₂ 70% și PEEP 5 cmH₂O. Tabloul clinic a fost dominat de insuficiență respiratorie acută severă, sindrom toxic-infecțios, afectare digestivă acută și risc vital imediat. În acest context, diagnosticul inițial a vizat o infecție severă cu afectare pulmonară difuză, asociată cu dezechilibru inflamator sistemic.

Hemoleucograma a evidențiat leucocitoză marcată, cu valori până la $27,48 \times 10^9/L$, însoțită de eozinofilie severă, 36,4%, corespunzând unui număr absolut de aproximativ $10 \times 10^9/L$. Această valoare depășește pragul utilizat în mod obișnuit pentru definirea eozinofiliei severe și a impus reconsiderarea diagnosticului diferențial. În paralel, markerii inflamatori au fost intens modificați, cu CRP peste 200, procalcitonină 0,97 ng/ml și D-dimer 2,05 mg/L, sugerând răspuns inflamator sistemic și activare de coagulare în context infecțios sever.

Evaluarea imunologică a fost decisivă. S-a constatat hipogamaglobulinemie profundă, cu IgA 0,02 mg/ml și IgG 0,34 mg/ml, pe fundalul unui nivel IgM relativ păstrat, 0,56 mg/ml. Acest profil – IgG/IgA profund scăzute, cu IgM păstrat – a orientat investigațiile către un sindrom hiper-IgM, în special forma X-linkată determinată de defect CD40LG. În această etapă, eozinofilia severă nu a mai fost interpretată izolat, ci integrată într-un tablou complex de imunodeficiență combinată, infecții recurente și afectare pulmonară severă.

Investigațiile microbiologice au documentat o infecție polimicrobiană severă. Au fost identificați *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis* în hemocultură și Human Rhinovirus/Enterovirus. Având în vedere contextul imunologic și aspectul CT, pacientul a fost testat și pentru *Pneumocystis jirovecii*, însă infecția nu a fost confirmată. Totuși, spectrul microbiologic a rămas sugestiv pentru o vulnerabilitate imună majoră, cu asociere de germeni bacterieni Gram-negativi, fungi și virusuri respiratorii.

Tomografia computerizată toracică (fig. 1) a evidențiat pneumonie bilaterală subtotală, cu opacități extinse de tip „sticlă mată” și aspect compatibil cu sindrom de detresă respiratorie acută.



Figura 1. a. radiografia cutiei toracice: Pneumonie bilaterală subtotală. SDR tip II.

Edem pulmonar alveolar.

b. CT toracic: opacități extinse de tip „sticlă mată”

Disproporția dintre severitatea hipoxemiei, extensia modificărilor imagistice și fondul de infecții recurente a consolidat suspiciunea de EÎI. Confirmarea diagnosticului a fost obținută prin analiză genetică, care a identificat imunodeficiență combinată X-linkată prin mutație CD40LG la nivel Xq26.3, stabilind diagnosticul de sindrom hiper-IgM X-linkat/deficit CD40 ligand (tab. 1).

Tabelul 1. Elemente clinico-paraclinice relevante pentru orientarea diagnosticului

Categorie	Date relevante
Date perinatale	Sex masculin; vârsta 1 an; născut la 37 săptămâni; sarcina III, nașterea III; masa 2900 g; talia 50 cm.
Antecedente	Infecții respiratorii recurente în primul an de viață.
Debut clinic	Vărsături, diaree, febră 39°C, detresă respiratorie severă, cianoză, alterarea stării de conștiență.
Suport respirator	SpO ₂ 68% la internare; ventilație mecanică invazivă; FiO ₂ 70%; PEEP 5 cmH ₂ O.
Hemoleucogramă	Leucocitoză până la 27,48×10 ⁹ /L; eozinofilie 36,4%; număr absolut eozinofile aproximativ 10×10 ⁹ /L.
Imunologie	IgA 0,02 mg/ml; IgG 0,34 mg/ml; IgM 0,56 mg/ml.
Inflamație/coagulare	CRP >200; procalcitonină 0,97 ng/ml; D-dimer 2,05 mg/L.
Microbiologie	Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans, Staphylococcus epidermidis bacteriemie, Human Rhinovirus/Enterovirus; P. jirovecii testat, neconfirmat.
Imagistică	CT toracic: pneumonie bilaterală subtotală, opacități extinse de tip „sticlă mată”, aspect de SDRA.
Genetică	Variantă patogenă CD40LG, Xq26.3; diagnostic de imunodeficiență combinată X-linkată/sindrom hiper-IgM X-linkat.

Discuții

Particularitatea majoră a cazului constă în faptul că eozinofilia severă a reprezentat una dintre cele mai vizibile modificări biologice inițiale, într-un tablou dominat clinic de infecție respiratorie amenințătoare de viață. În practica pediatrică, o eozinofilie atât de importantă poate orienta inițial către alergie, astm sever, parazitoză, reacție medicamentoasă, boală eozinofilică primară sau inflamație sistemică. Totuși, valoarea absolută de aproximativ 10×10⁹/L, asociată cu hipoxemie profundă, pneumonie bilaterală subtotală, infecții multiple și hipogamaglobulinemie, face ca ipoteza alergologică izolată să devină insuficientă. Eozinofilia devine astfel un semnal de alarmă pentru o disfuncție imună complexă.

Conform clasificărilor hematologice, eozinofilia este considerată severă atunci când numărul absolut al eozinofilelor depășește 5×10⁹/L, nivel la care riscul de afectare tisulară crește semnificativ [7]. În cazul prezentat, valoarea absolută a fost de aproximativ 10×10⁹/L, ceea ce justifică includerea rapidă a imunodeficiențelor și sindroamelor de dereglare imună în diagnosticul diferențial. Williams și colaboratorii au subliniat că eozinofilia poate apărea în mai multe IEL, inclusiv sindrom hiper-IgE, deficit DOCK8, deficit PGM3, ADA-SCID, sindrom Omenn și sindrom Wiskott-Aldrich [8]. Deși XHIGM nu este în mod clasic încadrat printre IEL cu eozinofilie dominantă, cazurile raportate arată că infecțiile oportuniste și stimularea imună aberantă pot genera fenotipuri eozinofile marcate.

Mecanismul eozinofiliei în XHIGM nu este complet clarificat. Deficitul CD40L afectează nu doar comutarea izotipică a limfocitelor B, ci și comunicarea limfocitelor T cu celulele prezentatoare de antigen. În acest context, agenții infecțioși persistenți pot induce polarizare imună de tip Th2 și secreție de citokine eozinofilopoietice, în special IL-5. IL-5 are un rol central în proliferarea, maturarea, mobilizarea și supraviețuirea eozinofilelor, iar rețelele citokinice activate în infecții cronice pot amplifica răspunsul eozinofilic [9]. Această ipoteză este susținută de observația că multe cazuri publicate de HIGM cu eozinofilie au fost asociate cu *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptosporidium*, fungi sau alte infecții oportuniste [10].

Comparativ cu raportul publicat de Li et al., cazul nostru prezintă mai multe elemente convergente, dar și diferențe relevante. În ambele situații, eozinofilia severă a fost asociată cu afectare pulmonară difuză, hipogamaglobulinemie IgG/IgA și confirmare genetică de XHIGM. În cazul Li, pacientul de 2 ani a prezentat pneumonie interstițială cu opacități de tip „sticlă mată”, eozinofilie marcată și *P. jirovecii* identificat prin metagenomic next-generation sequencing din lavaj bronhoalveolar [10]. În cazul prezentat aici, pacientul a fost mai mic, de 1 an, debutul a fost mai acut și mai dramatic, cu hipoxemie severă și necesar de ventilație mecanică invazivă, iar *P. jirovecii* a fost investigat, dar neconfirmat. Această diferență este importantă, deoarece arată că eozinofilia severă în XHIGM nu trebuie legată exclusiv de *P. jirovecii*; ea poate apărea și în contextul unei infecții polimicrobiene severe, cu bacterii Gram-negative, *Candida* și virusuri respiratorii [13-17].

Profilul imunoglobulinelor a fost esențial pentru orientarea diagnosticului. Valorile foarte scăzute ale IgG și IgA, cu IgM relativ păstrat, reprezintă tiparul clasic al sindroamelor hiper-IgM. GeneReviews descrie deficitul CD40 ligand ca o tulburare de funcție T și B, cu IgG, IgA și IgE scăzute, IgM normal sau crescut, număr total de limfocite B adesea normal și reducere importantă a celulelor B de memorie comutate izotipic [4]. Într-un sugar de sex masculin cu infecții respiratorii recurente, pneumonie severă și diaree, acest profil trebuie să determine testare imunologică extinsă și confirmare genetică, nu doar tratament antiinfecțios empiric.

Afectarea pulmonară a avut un rol central în prezentare. Opacitățile extinse de tip „sticlă mată”, pneumonia bilaterală subtotală și tabloul de SDRa pot mima pneumonii virale severe, pneumonie atipică, pneumonie eozinofilică, boală interstițială pulmonară a copilului sau pneumonie oportunistă. Ghidurile ATS privind bolile interstițiale pulmonare ale sugarului subliniază că infecțiile și imunodeficiențele trebuie luate în considerare în evaluarea copilului mic cu boală pulmonară difuză, mai ales atunci când severitatea imagistică depășește tabloul clinic obișnuit sau evoluția este neobișnuită [6]. În cazul nostru, CT-ul nu a fost doar o investigație de stadializare a pneumoniei, ci un element care a susținut ipoteza de afectare pulmonară difuză pe teren imunologic vulnerabil.

Diagnosticul diferențial al eozinofiliei severe în acest caz ar fi trebuit să includă, în mod sistematic, parazitoze tisulare, aspergiloză bronhopulmonară alergică, reacție

medicamentoasă, sindroame hipereozinofilice primare, pneumonie eozinofilică acută, vasculite eozinofilice, neoplazii hematologice și IEL. Totuși, vârsta mică, sexul masculin, antecedentele de infecții recurente, hipogamaglobulinemia, afectarea pulmonară difuză și infecția polimicrobiană au favorizat diagnosticul de imunodeficiență combinată. În acest cadru, eozinofilia nu trebuie tratată doar ca țintă terapeutică, ci interpretată ca indice biologic al unei dereglări imune subiacente.

Din punct de vedere terapeutic, managementul acut al unui asemenea caz trebuie să fie multidisciplinar, incluzând terapie intensivă pediatrică, pneumologie, boli infecțioase, alergologie-imunologie și genetică medicală. Etapele imediate includ stabilizarea respiratorie, tratamentul infecțiilor documentate sau probabile, evaluarea pentru germeni oportuniști, substituția cu imunoglobulină intravenoasă, profilaxia antiinfecțioasă adecvată și consilierea familiei. Corticoterapia poate reduce rapid eozinofilia în anumite cazuri, dar trebuie utilizată prudent, deoarece poate masca infecții active și poate favoriza rebound-ul eozinofilic dacă reducerea este prea rapidă, aspect semnalat și în literatura privind XHIGM cu eozinofilie [10].

Pe termen lung, deficitul CD40 ligand are prognostic rezervat în absența reconstituirii imune definitive. Tratamentul suportiv prin imunoglobulină intravenoasă, profilaxie antiinfecțioasă, tratamentul prompt al infecțiilor și G-CSF în neutropenie poate reduce morbiditatea, dar nu elimină riscul de infecții amenințătoare de viață, boală hepatică, autoimunitate și malignități. Studiile internaționale indică faptul că transplantul alogenic de celule stem hematopoietice rămâne opțiunea curativă, cu rezultate mai bune atunci când este efectuat precoce, înainte de apariția afectării organice ireversibile [11,12]. În practica clinică din regiuni unde accesul la transplant este limitat, identificarea precoce a cazului este totuși crucială, deoarece permite profilaxie, prevenirea expunerilor inutile, consiliere genetică și trimitere către centre specializate.

Cazul prezentat are și valoare educațională pentru pediaterul generalist și pneumologul pediatru. El arată că un copil cu „suspiciune alergologică” prin eozinofilie severă poate avea, de fapt, o boală imunologică gravă. În fața unei eozinofilii marcate, mai ales peste $5 \times 10^9/L$, asociată cu pneumonii severe, infecții recurente, diaree, candidoză, germeni neobișnuiți sau hipogamaglobulinemie, evaluarea trebuie extinsă către EÎI. Un algoritm practic ar include hemoleucogramă repetată cu număr absolut de eozinofile, imunoglobuline IgG/IgA/IgM/IgE, subpopulații limfocitare, evaluarea răspunsului vaccinal, screening pentru agenți oportuniști, CT toracic când există hipoxemie sau afectare pulmonară difuză și testare genetică țintită/panou EÎI atunci când profilul clinic este sugestiv (tab. 2).

Din perspectivă pneumologică, cazul confirmă faptul că afectarea respiratorie poate fi prima poartă de intrare către diagnosticul imunologic. Pneumonia severă cu opacități de tip „sticlă mată” la sugar nu trebuie interpretată doar prin prisma unui agent infecțios izolat, ci prin interacțiunea dintre agent, gazdă și terenul imunologic. În XHIGM, defectul CD40L compromite răspunsul umoral dependent de limfocitele T, dar afectează

și controlul intracelular al unor agenți oportuniști prin activarea deficitară a macrofagelor.

Astfel, aceeași imagine radiologică poate ascunde mecanisme diferite: pneumonie virală severă, pneumonie oportunistă, inflamație interstițială postinfecțioasă sau suprainfecție polimicrobiană pe teren imunodeficient.

Tabelul 2. Diagnosticul diferențial orientativ al eozinofiliei severe la sugar și copil mic

Categorie	Argumente care o susțin	Elemente care impun căutarea EII
Alergie/atopie	Dermatită atopică, wheezing recurent, IgE crescut, istoric familial alergic.	Infecții severe sau oportuniste, IgG/IgA scăzute, evoluție sistemică, germeni neobișnuiți.
Parazitoze tisulare	Expunere epidemiologică, sindrom digestiv, serologie/parazitologie pozitivă.	Persistența eozinofiliei cu teste negative și asocierea cu pneumonie severă/hipogamaglobulinemie.
Reacție medicamentoasă	Relație temporală cu medicament nou, exantem, afectare hepatică/renală.	Debut înaintea expunerii medicamentoase sau profil imunologic sugestiv pentru defect primar.
Pneumonie eozinofilică	Infiltrate pulmonare, hipoxemie, eozinofile crescute în sânge/BAL.	Infecții recurente din antecedente, IgG/IgA scăzute, agenți oportuniști sau bacterii Gram-negative recurente.
Sindrom hipereozinofilic	Eozinofilie persistentă, organomegalii, frotiu sugestiv, markeri clonali.	Vârsta mică și infecțiile severe repetate impun excluderea concomitență a IEL.
Erori înnăscute ale imunității	Infecții recurente/severe, germeni neobișnuiți, hipogamaglobulinemi, diaree, stagnare ponderală, istoric familial.	Necesită imunofenotipare, imunoglobuline, funcții imune și confirmare genetică.

Un alt element practic este discordanța posibilă dintre diagnosticul microbiologic și suspiciunea clinică. În cazul nostru, P. jirovecii a fost căutat, dar nu a fost confirmat. Acest rezultat nu exclude importanța suspiciunii, deoarece metodele de detecție au sensibilitate variabilă în funcție de tipul probei, momentul recoltării și încărcătura microbiană. În literatura recentă, mNGS din lavaj bronhoalveolar a permis confirmarea PJP în cazuri în care metodele convenționale au fost negative sau neconcludente [10]. Pentru sistemele medicale unde mNGS nu este disponibil, rămâne importantă integrarea datelor clinice, radiologice, imunologice și microbiologice, precum și repetarea investigațiilor atunci când evoluția nu este concordantă cu rezultatele inițiale.

Din punct de vedere alergologic, cazul atrage atenția asupra riscului de supradiagnostic al alergiei în fața eozinofiliei. Un copil cu eozinofilie severă poate avea manifestări cutanate, digestive sau respiratorii care mimează boala alergică. Totuși, alergiile izolate nu explică hipogamaglobulinemia profundă, bacteriemia, infecțiile cu germeni oportuniști sau polimicrobieni, necesarul de ventilație mecanică și afectarea pulmonară bilaterală subtotală. Prin urmare, suspiciunea alergologică trebuie să fie o etapă, nu un punct final diagnostic, atunci când tabloul clinic este sever sau disproporționat.

Confirmarea genetică CD40LG are implicații care depășesc cazul individual. Boala este transmisă X-linkat, astfel încât identificarea variantei patogene permite consilierea familiei, testarea mamei și a rudelor de sex feminin la risc, precum și planificarea diagnosticării prenatale sau preimplantaționale în sarcinile viitoare, acolo unde aceste opțiuni sunt disponibile. În plus, diagnosticul molecular permite includerea pacientului într-un traseu clar de monitorizare pentru complicații pulmonare, hepatobiliare, digestive, infecțioase și hematologice.

Cazul susține necesitatea unei colaborări funcționale între pediatru, pneumolog, imunolog, infecționist, genetician și medicul de terapie intensivă. În lipsa unei astfel de abordări, pacientul riscă să fie tratat repetat pentru episoade infecțioase fără identificarea cauzei primare. Diagnosticul de IEI schimbă obiectivul îngrijirii: de la tratamentul episodului acut la prevenirea recurențelor, reducerea expunerii la agenți oportuniști, vaccinare adaptată, substituție imunoglobulinică, profilaxie antimicrobiană și evaluare pentru terapie curativă.

Pentru practica pediatrică locală, mesajul principal este introducerea eozinofiliei severe în lista semnalelor de alarmă pentru IEI. Semnele clasice, precum pneumoniile recurente, infecțiile severe, diareea persistentă, candidoza, stagnarea ponderală sau istoricul familial de decese precoce la băieți, trebuie completate cu anomalii biologice aparent nespecifice: eozinofilie severă, neutropenie recurentă, hipogamaglobulinemie sau inflamație disproporționată. O singură determinare a imunoglobulinelor poate avea valoare majoră în schimbarea traiectoriei diagnostice.

Concluzie. Eozinofilia severă la sugar nu trebuie interpretată exclusiv ca manifestare alergologică sau parazitară, mai ales atunci când se asociază cu infecții recurente, pneumonie severă, hipoxemie profundă sau afectare pulmonară difuză. Asocierea dintre IgG și IgA profund scăzute și IgM relativ păstrat la un copil de sex masculin cu infecții respiratorii severe este înalt sugestivă pentru sindrom hiper-IgM X-linkat și impune confirmare genetică CD40LG. În XHIGM, eozinofilia severă este rară, dar poate apărea în contextul infecțiilor oportuniste sau polimicrobiene și poate întârzia diagnosticul dacă este abordată izolat. CT toracic, microbiologia extinsă și evaluarea imunologică precoce sunt esențiale pentru diferențierea pneumoniei severe obișnuite de afectarea pulmonară asociată erorilor înnăscute ale imunității. Recunoașterea precoce a fenotipurilor atipice permite inițierea tratamentului suportiv, profilaxiei antiinfecțioase, consilierii genetice și orientării către opțiuni curative, inclusiv transplant de celule stem hematopoietice atunci când este disponibil.

Bibliografie

1. Fuleihan R, Ramesh N, Loh R, Jabara H, Rosen FS, Chatila T, et al. Defective expression of the CD40 ligand in X chromosome-linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:2170-3.
2. Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome – an evolving story. *Pediatr Res.* 2004;56:519-25.

3. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019;198:19-30.
4. Dunn CP. CD40 Ligand Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
5. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38:96-128.
6. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:376-94.
7. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94:1149-67.
8. Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:523-44.
9. Fulkerson PC, Schollaert KL, Bouffi C, Rothenberg ME. IL-5 triggers a cooperative cytokine network that promotes eosinophil precursor maturation. *J Immunol*. 2014;193:4043-52.
10. Li H, Cao Y, Ma J, Li C. X-linked hyper IgM syndrome with severe eosinophilia: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2022;22:178.
11. de la Morena MT, Leonard D, Torgerson TR, Cabral-Marques O, Slatter M, Aghamohammadi A, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1282-92.
12. Ferrua F, Galimberti S, Courteille V, Slatter MA, Booth C, Moshous D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:2238-53.
13. Tomacinschi C, Şciuca S, Bataneant M. Infecțiile și erorile înăscute ale sistemului imun la copii. In: *Pediatria fără frontiere 2025* (pp. 122-130).
14. Tomacinschi C, Şciuca S, Bataneant M. Algoritmul de diagnostic în IDP: de la hemogramă la secvențiere genetică. In: *Imunologia pediatrică-de la fiziologie și suspiciune de boală la diagnostic și management diferențiat 2025* (pp. 130-138).
15. Tomacinschi C, Selevestru R, Şciuca S. Complicații la nivelul sistemului respirator la copii cu imunodeficiențe primare. *Buletin de Perinatologie*. 2020 Nov 30;88(3):38-41.
16. Şciuca S, Tomacinschi C, Bataneant M. Infecțiile bronhopulmonare în imunodeficiențele primare la copii. *Imunologia pediatrică-de la fiziologie și suspiciune de boală la diagnostic și management diferențiat*. 2025:71-84.
17. Guo LI, Chen BO, Xu B, Lu M, Ning B, Chen Z. X-linked hyper-IgM syndrome with eosinophilia in a male child: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015 Apr;9(4):1328-30.

HIPEREOZINOFILIA LA COPIL: ÎNTRE BOALA ALERGICĂ ȘI TOXOCAROZĂ – PROVOCĂRI DIAGNOSTICE

Corina Rotaru-Lungu, dr. în șt. med.,

IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Hipereozinofilia reprezintă o modificare hematologică frecvent întâlnită la copil, fiind asociată atât bolilor alergice, cât și infecțiilor parazitare [1, 2]. Similaritatea manifestărilor clinice și imunologice poate îngreuna diagnosticul diferențial și întârzia identificarea etiologiei [3, 4].

Scopul studiului a fost evaluarea particularităților clinice și imunologice ale copiilor cu și fără toxocaroză, în vederea evidențierii elementelor utile diagnosticului diferențial al hipereozinofiliei.

Au fost analizate retrospectiv datele clinice, hematologice și alergologice ale 80 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, dintre care 50 cu toxocaroză și 30 fără toxocaroză. Diagnosticul toxocarozei a fost confirmat prin determinarea anticorpilor IgG anti-*Toxocara canis* prin metoda ELISA [15].

Copiii cu toxocaroză au prezentat valori mai mari ale eozinofilelor comparativ cu lotul fără toxocaroză ($8,6 \pm 0,8\%$ versus $6,1 \pm 0,8\%$). Niveluri crescute ale IgE totale au fost identificate la 54,0% dintre copii cu toxocaroză, însă hiper-IgE și sensibilizarea alergică au fost întâlnite în ambele grupuri. Simptomatologia respiratorie a fost similară, wheezing-ul fiind prezent la 40,0% dintre copii cu toxocaroză și la 26,7% dintre cei fără toxocaroză. Polisensibilizarea la alergeni a fost identificată la toți copiii investigați pentru IgE specifice din lotul cu toxocaroză.

Toxocaroză poate evolua cu manifestări clinice și imunologice similare bolilor alergice. Eozinofilia, valorile crescute ale IgE și sensibilizarea alergică nu permit diferențierea certă între aceste entități, fiind necesară includerea determinării anticorpilor anti-*Toxocara canis* în evaluarea copilului cu hipereozinofilie persistentă [3,4,15].

Cuvinte-cheie: hipereozinofilie, toxocaroză, eozinofile, IgE, copil.

Introducere.

Hipereozinofilia reprezintă una dintre cele mai frecvente modificări hematologice întâlnite în practica pediatrică și constituie un semnal biologic important, asociat unei game largi de afecțiuni inflamatorii, alergice, infecțioase și imunologice. În mod obișnuit, eozinofilia este definită prin creșterea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic peste valorile considerate normale pentru vârstă, iar hipereozinofilia este caracterizată prin valori persistente ≥ 1500 celule/ μL . Deși în multe situații această modificare este atribuită bolilor alergice, experiența clinică demonstrează că etiologia hipereozinofiliei este mult mai complexă și necesită o abordare diagnostică sistematică [1, 2].

La copil, cele mai frecvente cauze ale hipereozinofiliei includ afecțiunile atopice (dermatita atopică, rinita alergică, astmul bronșic și alergiile alimentare), infecțiile parazitare, reacțiile medicamentoase, unele imunodeficiențe primare și, mai rar, bolile hematologice sau autoimune [1, 2]. Stabilirea etiologiei este esențială, deoarece conduita terapeutică diferă semnificativ în funcție de mecanismul patogenic implicat.

În ultimele decenii se constată o creștere continuă a prevalenței bolilor alergice la nivel mondial, acestea reprezentând una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică pediatrică. Astmul bronșic, rinita alergică și dermatita atopică afectează un număr tot mai mare de copii, fiind frecvent asociate cu niveluri crescute ale imunoglobulinei E (IgE) și cu eozinofilie periferică [9, 10]. În consecință, prezența hipereozinofiliei este adesea interpretată drept expresie a unui proces alergic, ceea ce poate conduce la subestimarea altor cauze potențiale.

Printre acestea, infecțiile helmintice ocupă un loc important, datorită capacității lor de a induce un răspuns imun predominant de tip Th2, caracterizat prin producție crescută de IgE, activarea eozinofilelor și apariția unor manifestări clinice similare bolilor atopice. Astfel, numeroase parazitoze pot evolua cu prurit, erupții cutanate, tuse persistentă, wheezing, manifestări respiratorii recurente și valori crescute ale eozinofilelor, imitând tabloul clinic al unei afecțiuni alergice [3, 5, 6].

Toxocaroză reprezintă una dintre cele mai răspândite helmintiaze tisulare la copil și continuă să constituie o problemă actuală de sănătate publică [4, 7, 16]. Studiile epidemiologice estimează că aproximativ 19% din populația mondială prezintă anticorpi anti-*Toxocara*, iar contaminarea mediului cu ouă infestante rămâne larg răspândită [7, 8]. Particularitatea acestei infecții constă în polimorfismul manifestărilor clinice și în similitudinea modificărilor imunologice cu cele observate în bolile alergice, ceea ce poate întârzia diagnosticul și instituirea tratamentului adecvat [5, 17].

Datele experimentale și clinice demonstrează că antigenele helmintice stimulează răspunsul imun de tip Th2, favorizând secreția de interleukine IL-4 și IL-5, producția de IgE și recrutarea eozinofilelor, mecanisme similare celor implicate în patogeniza bolilor atopice [5, 6]. În consecință, diferențierea dintre toxocaroză și boala alergică poate fi dificilă, în special la copiii cu teren atopic și simptomatologie respiratorie recurentă [4, 5].

În acest context, diagnosticul diferențial dintre patologia alergică și toxocaroză devine o provocare importantă pentru medicul pediatru, alergolog și pneumolog. Identificarea elementelor clinice, epidemiologice și imunologice care pot orienta diagnosticul contribuie la optimizarea conduitei medicale și la evitarea subdiagnosticării infecțiilor parazitare la copilul cu hipereozinofilie [3, 4, 15].

Materiale și metode. Au fost analizate retrospectiv datele clinice, hematologice și alergologice ale 80 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani. Lotul de studiu a inclus 50 de copii cu toxocaroză confirmată serologic, iar lotul de referință – 30 de copii fără toxocaroză. Copiii examinați au aparținut tuturor grupelor de vârstă pediatrică, cu predominanța celor din categoria 1–7 ani [15].

Diagnosticul toxocaroziei a fost confirmat prin determinarea anticorpilor IgG anti-*Toxocara canis* prin metoda ELISA. Toți copiii au beneficiat de evaluare clinică, hematologică și alergologică complexă.

Au fost evaluate antecedentele heredocolaterale de afecțiuni alergice, manifestările clinice, nivelul eozinofilelor din sângele periferic, concentrația imunoglobulinei E totale (IgE) și profilul sensibilizării alergice determinat prin IgE specifice față de principalele categorii de alergeni.

Analiza comparativă a fost realizată între copiii cu și fără toxocaroză, în vederea identificării particularităților clinice și imunologice relevante pentru diagnosticul diferențial al hipereozinofiliei la copil.

Rezultate. Datele anamnestice au evidențiat prezența antecedentelor heredocolaterale de afecțiuni alergice la 67,3% dintre copiii examinați. Frecvența înaltă a terenului atopic familial subliniază complexitatea diagnosticului diferențial al hipereozinofiliei la copil, în contextul suprapunerii manifestărilor clinice și imunologice caracteristice atât bolilor alergice, cât și toxocaroziei [15].

Lotul fără toxocaroză a inclus copii cu afecțiuni respiratorii recurente, predominând bronșitele recidivante și sindromul bronhoobstructiv. În acest grup au fost frecvent întâlnite manifestări sugestive pentru terenul atopic, inclusiv wheezing, rinită și valori crescute ale IgE totale. Aceste particularități au permis analiza comparativă a markerilor imunologici la copii cu simptomatologie respiratorie similară, dar cu statut serologic diferit pentru *Toxocara canis*.

Manifestările clinice observate la copiii cu toxocaroză au evidențiat un polimorfism simptomatic pronunțat și o suprapunere importantă cu tabloul clinic al bolilor alergice. Tusea a fost prezentă la toți copiii investigați, iar wheezing-ul a fost înregistrat mai frecvent la copiii cu toxocaroză comparativ cu cei fără toxocaroză (40,0% versus 26,7%; $p < 0,05$). Simptomele nocturne au fost raportate la 28,0% dintre copiii cu toxocaroză, iar dificultățile de respirație nazală la 46,0% dintre aceștia.

Limfadenopatia (96,0%) și cianoza periorbitală (86,0%) s-au numărat printre cele mai frecvente manifestări generale observate la copiii cu toxocaroză, fiind întâlnite mai rar în patologia alergică izolată. Deși nespecifice, aceste manifestări au fost observate cu o frecvență mai mare la copiii cu toxocaroză și pot reprezenta elemente clinice orientative în contextul evaluării unui copil cu hipereozinofilie.

Tabelul 1. Manifestări clinice cu relevanță pentru diagnosticul diferențial [15].

Manifestare clinică	Toxocaroză (%)	Fără toxocaroză (%)	p
Wheezing	40,0	26,7	<0,05
Dificultăți de respirație nazală	46,0	53,0	>0,05
Simptome nocturne	28,0	23,4	>0,05
Subfebrilitate	34,0	60,0	<0,05

Deși wheezing-ul a fost mai frecvent la copiii cu toxocaroză, subfebrilitatea a fost raportată mai des în lotul fără toxocaroză, probabil în legătură cu episoadele acute sau recurente de infecție respiratorie care au determinat adresarea la medic.

Eozinofilia reprezintă unul dintre cele mai importante semne biologice asociate toxocarozei și continuă să constituie un criteriu relevant în diagnosticul larvei migrans viscerele. Cu toate acestea, absența eozinofiliei periferice nu exclude prezența infecției toxocarice, fapt care limitează valoarea sa diagnostică atunci când este utilizată izolat.

În cadrul studiului, evaluarea profilului eozinofilic a evidențiat diferențe relevante între grupurile investigate. Copiii cu toxocaroză au prezentat valori mai mari ale eozinofilelor comparativ cu cei fără toxocaroză ($8,6 \pm 0,8\%$ versus $6,1 \pm 0,8\%$). În lotul cu toxocaroză, eozinofilia a fost identificată în toate grupele de vârstă, cele mai ridicate valori fiind înregistrate la copiii cu vârsta cuprinsă între 11 și 18 ani ($9,71 \pm 1,39\%$), comparativ cu grupele 1–5 ani ($7,39 \pm 0,80\%$) și 6–10 ani ($9,00 \pm 1,92\%$). De asemenea, la copiii cu toxocaroză și afecțiuni respiratorii obstructive, nivelul eozinofilelor a fost mai mare decât la cei cu infecții respiratorii virale sau bacteriene ($8,5 \pm 1,3\%$ versus $7,3 \pm 1,3\%$).

Rezultatele obținute evidențiază faptul că eozinofilia reprezintă expresia unui răspuns imun complex, întâlnit atât în infestările helmintice, cât și în bolile alergice. Activarea răspunsului imun de tip Th2 și recrutarea eozinofilelor constituie mecanisme comune acestor afecțiuni, ceea ce explică dificultățile întâmpinate în stabilirea etiologiei hipereozinofiliei exclusiv pe baza parametrilor hematologici.

Niveluri crescute ale IgE totale au fost identificate la 27 (54,0%) dintre copiii cu toxocaroză, valoarea medie fiind de $162,8 \pm 25,4$ UI/ml. Analiza statistică nu a evidențiat o asociere semnificativă între hiper-IgE și prezența manifestărilor alergice ($\chi^2=7,34$; $p=0,383$), sugerând că acest marker nu poate fi utilizat independent pentru diferențierea toxocarozei de boala alergică. Dintre cei 27 de copii cu valori crescute ale IgE, 20 au prezentat manifestări alergice, iar 7 nu au prezentat astfel de simptome.

Aceste rezultate sugerează că nivelul crescut al IgE totale nu poate fi considerat un marker suficient pentru diferențierea bolii alergice de toxocaroză. Interpretarea valorilor IgE trebuie realizată în contextul tabloului clinic și al investigațiilor suplimentare, deoarece hiper-IgE poate reflecta atât sensibilizarea alergică, cât și răspunsul imun indus de infecția helmintică.

Analiza sensibilizării alergice prin determinarea IgE specifice a evidențiat prezența unui răspuns imun față de alergenii non-bacterieni atât la copiii cu toxocaroză, cât și la cei fără toxocaroză. În grupul cu toxocaroză, evaluarea IgE specifice a fost efectuată la 22 de copii, toți prezentând polisensibilizare, definită prin sensibilizare concomitentă la două sau mai multe categorii de alergeni. Cele mai frecvente sensibilizări au fost cele față de alergenii menajeri (86,4%), alimentari (81,8%) și polenici (68,2%), urmate de alergenii epidermali (50,0%). La majoritatea pacienților, sensibilizarea a corespuns claselor 2–4 de reacție, reflectând un răspuns IgE specific de intensitate moderată până la înaltă.

În grupul fără toxocaroză, IgE specifice au fost determinate la 13 copii. Polisensibilizarea a fost identificată la 9 (69,2%) dintre aceștia. Sensibilizarea la alergeni menajeri a fost prezentă la 61,5% dintre copii, la alergeni polenici la 46,2%, alimentari la 30,8%, epidermali la 15,4% și fungici la 7,7% dintre cazuri. La majoritatea pacienților, severitatea sensibilizării a corespuns claselor 2–3 de reacție.

Nivelurile crescute ale IgE specifice și prezența polisensibilizării la copiii cu toxocaroză susțin posibilitatea coexistenței infestării cu *Toxocara canis* și a terenului atopic. Această asociere poate complica interpretarea markerilor alergologici și evidențiază necesitatea unei evaluări integrate, care să includă atât investigațiile alergologice, cât și metodele serologice specifice pentru diagnosticul toxocaroziei.

Tabelul 2. Particularitățile markerilor imunologici la copiii cu și fără toxocaroză [15].

Parametru	Toxocaroză (n=50)	Fără toxocaroză (n=30)
Eozinofile (%)	8,6±0,8	6,1±0,8
Copii cu IgE totală crescută	27 (54,0%)	18 (60,0%)
IgE totală medie în afecțiuni obstructive (UI/ml)	162,8±25,4	392,1±21,5
Copii investigați pentru IgE specifice	22	13
Polisensibilizare	22 (100%)	9 (69,2%)
Sensibilizare la alergeni menajeri (%)	86,4	61,5
Sensibilizare la alergeni alimentari (%)	81,8	30,8
Sensibilizare la alergeni polenici (%)	68,2	46,2
Sensibilizare la alergeni epidermali (%)	50,0	15,4
Sensibilizare la alergeni fungici (%)	0	7,7

Analiza comparativă a markerilor imunologici a evidențiat valori mai mari ale eozinofilelor la copiii cu toxocaroză, în timp ce valorile crescute ale IgE totale și sensibilizarea alergică au fost identificate în ambele grupuri. De asemenea, polisensibilizarea și sensibilizarea la alergeni menajeri, alimentari și polenici au fost observate mai frecvent la copiii cu toxocaroză. Aceste constatări evidențiază suprapunerea caracteristicilor clinice și imunologice ale toxocaroziei și bolilor alergice, subliniind necesitatea interpretării integrate a datelor clinice, epidemiologice, hematologice și alergologice în evaluarea copilului cu hipereozinofilie. Totodată, rezultatele evidențiază faptul că nici eozinofilia, nici markerii alergologici nu permit diferențierea certă între cele două entități, ceea ce justifică includerea investigațiilor serologice în algoritmul diagnostic.

Discuții.

Hipereozinofilia reprezintă una dintre cele mai frecvente modificări hematologice întâlnite în practica pediatrică și constituie o provocare diagnostică importantă, în special în contextul suprapunerii manifestărilor clinice și imunologice caracteristice bolilor alergice și infestărilor helmintice [1, 2]. Rezultatele studiului demonstrează că

diferențierea dintre aceste entități poate fi dificilă chiar și atunci când sunt utilizate criterii clinice și alergologice uzuale [15].

Particularitatea cercetării constă în compararea copiilor cu toxocaroză cu un lot de copii fără toxocaroză, dar cu afecțiuni respiratorii și elemente sugestive pentru terenul atopic. Această abordare reflectă situațiile întâlnite frecvent în practica clinică, unde copilul cu hipereozinofilie se adresează inițial alergologului sau pneumologului, iar suspiciunea unei etiologii parazitare nu este întotdeauna evidentă [15].

Rezultatele obținute au evidențiat că manifestările respiratorii au fost similare în cele două grupuri. Tusea, wheezing-ul, simptomele nocturne și dificultățile de respirație nazală au fost întâlnite atât la copiii cu toxocaroză, cât și la cei fără toxocaroză. Aceste constatări confirmă caracterul nespecific al simptomatologiei respiratorii și concordă cu datele din literatură, care descriu toxocaroză ca o afecțiune capabilă să mimeze astmul bronșic, bronșita obstructivă sau alte patologii respiratorii cu substrat alergic [3, 4, 11].

Un aspect important al studiului îl reprezintă frecvența crescută a antecedentelor heredocolaterale de afecțiuni alergice. Prezența terenului atopic familial la peste două treimi dintre copiii examinați confirmă faptul că predispoziția alergică este frecvent întâlnită la pacienții cu hipereozinofilie și poate constitui un factor suplimentar care complică diagnosticul diferențial. În aceste condiții, existența unui istoric familial de atopie nu exclude posibilitatea unei infestări helmintice și nu trebuie considerată un argument suficient pentru atribuirea simptomelor exclusiv unei boli alergice [9, 10, 15].

Interpretarea eozinofiliei rămâne una dintre cele mai dificile etape ale evaluării copilului cu suspiciune de boală alergică sau parazitoză. În mod tradițional, eozinofilia a fost considerată un indicator biologic important al larvei migrans viscereale, iar înaintea introducerii metodelor serologice moderne constituia unul dintre principalele criterii de diagnostic al toxocarozei [3, 12]. Rezultatele noastre au confirmat valori mai mari ale eozinofilelor la copiii cu toxocaroză comparativ cu cei fără toxocaroză. Cu toate acestea, prezența eozinofiliei și în grupul fără toxocaroză demonstrează că acest marker reflectă activarea răspunsului imun de tip Th2 și nu poate fi utilizat izolat pentru stabilirea etiologiei hipereozinofiliei [5, 6].

Datele obținute susțin observațiile altor autori conform cărora intensitatea manifestărilor clinice nu se corelează întotdeauna cu gradul eozinofiliei [3, 12]. În practica clinică pot fi întâlniți pacienți cu manifestări clinice sugestive pentru toxocaroză și valori moderate ale eozinofilelor, precum și situații în care eozinofilia este absentă sau discret exprimată. Prin urmare, excluderea toxocarozei exclusiv pe baza hemoleucogramei poate conduce la subdiagnosticarea infecției [12].

Rezultatele referitoare la imunoglobulina E totală sunt deosebit de relevante pentru diagnosticul diferențial. Deși valori crescute ale IgE totale au fost identificate la mai mult de jumătate dintre copiii cu toxocaroză, nivelurile crescute ale acestui marker au fost observate și la copiii fără toxocaroză. Mai mult, lipsa unei asocieri statistice semnificative între hiper-IgE și prezența manifestărilor alergice confirmă faptul că IgE

totală nu reprezintă un marker specific al toxocarozii și nu poate fi utilizată independent pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului [5, 6, 13].

Un rezultat deosebit de interesant îl constituie identificarea polisensibilizării la alergenii inhalatori și alimentari la copiii cu toxocaroză. Acest fapt demonstrează că infestarea cu *Toxocara canis* poate coexista cu terenul atopic și cu sensibilizarea alergică. Astfel, prezența IgE specifice și a polisensibilizării nu exclude diagnosticul de toxocaroză și nu trebuie interpretată ca dovadă a unei etiologii exclusiv alergice a hipereozinofiliei [13, 15].

Prezența sensibilizării alergice la copiii cu toxocaroză ridică și problema relației dintre infestarea helmintică și dezvoltarea răspunsului atopic. Deși rolul helmintiazelor în patogeniza bolilor alergice rămâne controversat, numeroase studii sugerează că antigenele parazitare pot influența maturarea răspunsului imun și pot amplifica polarizarea de tip Th2 la indivizii predispuși genetic [5, 6, 14]. În aceste condiții, toxocaroză nu trebuie privită exclusiv ca o cauză alternativă a hipereozinofiliei, ci și ca o afecțiune care poate coexista cu bolile atopice și poate influența expresia clinică a acestora.

Această asocieră poate fi explicată prin mecanismele imunopatogenetice comune celor două afecțiuni, caracterizate prin activarea răspunsului imun de tip Th2. Antigenele helmintice stimulează diferențierea limfocitelor T helper către profilul Th2, cu secreție crescută de IL-4 și IL-5, stimularea sintezei imunoglobulinei E și recrutarea eozinofilelor. Un tip similar de răspuns imun caracterizează și bolile atopice, ceea ce explică suprapunerea manifestărilor clinice și biologice observate la acești pacienți [5, 6, 14].

Un alt aspect care merită subliniat este rolul factorilor epidemiologici în orientarea diagnosticului. Datele obținute în cadrul cercetării au evidențiat o frecvență înaltă a contactului cu solul contaminat, a contactului cu animale și a comportamentelor de tip pica la copiii cu toxocaroză. Aceste informații confirmă importanța anamnezei epidemiologice și sugerează că evaluarea copilului cu hipereozinofilie trebuie să includă obligatoriu aprecierea factorilor de risc pentru infestarea cu *Toxocara canis* [7, 8, 15].

În ansamblu, rezultatele studiului demonstrează că hipereozinofilia, valorile crescute ale IgE totale și sensibilizarea alergică reprezintă markeri ai activării răspunsului imun de tip Th2, fără a avea valoare diagnostică specifică pentru toxocaroză sau boala alergică. În regiunile cu risc epidemiologic pentru helmintiaze, investigarea serologică pentru *Toxocara canis* trebuie inclusă în algoritmul de evaluare a copilului cu hipereozinofilie și manifestări clinice sugestive pentru patologia alergică, contribuind la stabilirea diagnosticului etiologic și la alegerea conduitei terapeutice adecvate [3, 4, 15].

Concluzii. Toxocaroză trebuie considerată una dintre cauzele importante ale hipereozinofiliei și inclusă în diagnosticul diferențial al acesteia, în special în situațiile în care tabloul clinic sugerează o afecțiune alergică. Similitudinea manifestărilor clinice și a modificărilor imunologice observate în cele două condiții evidențiază limitele interpretării izolate a markerilor alergologici și hematologici. Rezultatele studiului

subliniază necesitatea unei abordări diagnostice integrate, bazate pe corelarea datelor clinice, epidemiologice, hematologice, alergologice și serologice. În acest context, investigarea infecției cu *Toxocara canis* poate contribui la identificarea etiologiei hipereozinofiliei și la evitarea întârzierii diagnosticului.

Includerea determinării anticorpilor anti-*Toxocara canis* în algoritmul de evaluare a copilului cu hipereozinofilie persistentă și manifestări sugestive pentru boala alergică reprezintă o măsură justificată, cu impact asupra conduitei terapeutice și a managementului ulterior al pacientului.

Bibliografie.

1. Bakhshani A., Shirvan S.P., Maleki M., Razmjou E., Mohammadi M.A. Evaluation of the effect of *Toxocara cati* infection in the mouse model of allergic asthma: exacerbation of allergic asthma symptoms and Th2 response. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;71:101488.
2. Bazargan N., Lari A.N., Borhani M., Mahmoudi S., Rostami A. Allergic asthma manifestations in human and seropositivity to *Toxocara*: a case-control study and scoping review. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:920182.
3. Cobzaru R.G., Rîpă C., Leon M.M., Luca M.C., Ivan A. Correlation between asthma and *Toxocara canis* infection. *Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. 2012;116(3):727–730.
4. Cooper P.J. Interactions between helminth parasites and allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9(1):29–37.
5. Darvish S., Mohammadzadeh I., Mehravar S., Bahadoran Bagh Badorani M., Hosseinzadeh A. The association between seropositivity to human toxocariasis and childhood asthma in northern Iran: a case-control study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2021;49(1):25–31.
6. Dattoli V.C.C., Freire S.M., Mendonça L.R., Santos P.C., Meyer R., Alcântara-Neves N.M. *Toxocara canis* infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre. *Tropical Medicine and International Health*. 2011;16(5):514–517.
7. Pinelli E., Brandes S., Dormans J., Fonville M., Hamilton C.M., van der Giessen J. Infection with the roundworm *Toxocara canis* leads to exacerbation of experimental allergic airway inflammation. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008;38(4):649–658.
8. Plăcintă Gh. *Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public*. Chișinău: Sirius; 2017.
9. Plăcintă Gh. *Toxocaroză: aspecte medico-sociale, manifestări clinico-evolutive, conduita managerială și terapeutică*. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău;
10. Plăcintă Gh., Știrbu T., Vinogradov I. Toxocariasis with marked eosinophilic leucocytosis in a 3-year-old child – case presentation. *Клінічна анатомія та онепатувна хірургія*. 2017;16(4):108–112.
11. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V., Groza T., Plăcintă A. Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova. *Curierul Medical*. 2007;1(295):41–43.
12. Ponce-Macotela M., Martínez-Gordillo M.N. *Toxocara*: seroprevalence in Mexico. In: Bowman D.D., editor. *Toxocara and Toxocariasis. Advances in Parasitology*. 2020;109:341–
13. Popescu A., Greblescu R. *Toxocara* infection in patients with asthma and benefits of antihelminthic therapy. *Allergy*. 2014;69(Suppl. 99):170–171.
14. Qualizza R., Incorvaia C., Grande R., Makri E., Allegra A., Puccinelli P. et al. Seroprevalence of IgG anti-*Toxocara* species antibodies in a population of patients with suspected allergy. *International Journal of General Medicine*. 2011;4:783–787.
15. Rotaru-Lungu C. *Caracteristica clinico-imunologică a toxocarozelor asociate cu maladii respiratorii la copii*. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău; 2024.
16. Rostami A., Riahi S.M., Holland C.V., Taghipour A., Khalili-Fomeshi M., Fakhri Y. et al. Global prevalence of human toxocariasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2019;13(12):e0007809.
17. Wang X., Chen J., Zhuang Y., Wang L., Huang Y. Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. *Infectious Diseases of Poverty*. 2018;7(1):59.

HEMOSIDEROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Selevestru Rodica^{1,2}, Hîncu Cristina¹,

Șciuca Svetlana^{1,2}, Țurea Valentin^{1,2}

*¹ Departamentul Pediatrie , Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „
Nicolae Testimiteanu ”*

*²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie, Republica Moldova,
Chișinău*

Rezumat

Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI) este o afecțiune rară, întâlnită predominant la copii, cu o incidență estimată la 0,24–1,26 cazuri la un milion de copii. Datele epidemiologice sunt limitate, iar etiopatogeneza rămâne incomplet elucidată, fiind implicate posibile mecanisme autoimune, alergice, genetice și factori de mediu [5, 7, 9].

HPI este o cauză rară de hemoragie alveolară difuză recurentă, manifestată clinic prin dispnee, anemie feriprivă, hemoptizie și infiltrate pulmonare. La copii, anemia și dispneea sunt cele mai frecvente manifestări inițiale, în timp ce hemoptizia este adesea mai puțin evidentă, frecvent fiind înghițită și astfel subdiagnosticată [5, 7].

Diagnosticul este unul de excludere, fiind necesară eliminarea altor cauze de hemoragie alveolară difuză, precum infecțiile, vasculitele, toxicele sau boala anti-membrană bazală glomerulară. Confirmarea se bazează pe biopsie pulmonară, standardul de referință, iar lavajul bronhoalveolar evidențiază macrofage încărcate cu hemosiderină, sugestive dar nespecifice [2, 5].

Evoluția este cronică și recidivantă, cu episoade de hemoragie alveolară alternate cu perioade de remisiune, putând duce în timp la remodelare pulmonară și fibroză. Corticoterapia reprezintă tratamentul de primă linie, cu răspuns variabil, iar terapiile imunosupresoare sunt rezervate formelor refractare. Prognosticul este heterogen, fiind mai favorabil la adulți, însă factorii predictivi ai evoluției rămân insuficient definiți [1, 9, 10].

Hemocromatoza este un grup de afecțiuni genetice, cu transmitere autosomal recesivă, determinată de mutații în genele care reglează metabolismul fierului, caracterizată prin acumularea progresivă a fierului în organism. De regulă, este asimptomatică și se identifică cel mai frecvent prin screening familial sau prin detectarea unor valori crescute ale fierului seric și feritinei, manifestările clinice devenind evidente, chiar și în formele severe, după vârsta de 18 ani [12].

Prezentăm cazul clinic al unei paciente în vârstă de 14 ani cu hemosideroză pulmonară, care a fost identificată heterozigotă pentru varianta HFE a hemocromatozei ereditare, o condiție genetică caracterizată prin penetranță clinică redusă și care, în mod obișnuit, nu determină manifestări clinice semnificative până la vârsta adultă.

Cuvinte cheie: *hemosideroza pulmonară idiopatică, copii, hemoragie alveolară*

IDEOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS

*Selevestru Rodica^{1,2}, Hîncu Cristina¹,
Șciuca Svetlana^{1,2}, Țurea Valentin^{1,2}*

*¹Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical
University*

²Public Medical-Sanitary, Institute of Mother and Child, Chisinau, Moldova

Summary

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disorder, predominantly seen in children, with an estimated incidence of 0.24–1.26 cases per million children. Epidemiological data are limited, and its etiopathogenesis remains incompletely understood, with potential involvement of autoimmune, allergic, genetic mechanisms, and environmental factors [5, 7, 9].

IPH is a rare cause of recurrent diffuse alveolar hemorrhage, clinically manifesting with dyspnea, iron-deficiency anemia, hemoptysis, and pulmonary infiltrates. In pediatric patients, anemia and dyspnea are the most common initial manifestations, whereas hemoptysis is often less apparent, frequently being swallowed and therefore underdiagnosed [5, 7].

Diagnosis is one of exclusion, requiring the elimination of other causes of diffuse alveolar hemorrhage such as infections, vasculitis, toxic exposures, or anti-glomerular basement membrane disease. Confirmation relies on lung biopsy, the gold standard, while bronchoalveolar lavage reveals hemosiderin-laden macrophages, which are suggestive but not specific [2, 5].

The disease course is chronic and relapsing, with episodes of alveolar hemorrhage alternating with periods of remission, potentially leading over time to pulmonary remodeling and fibrosis. Corticosteroids represent first-line therapy, with variable response, while immunosuppressive agents are reserved for refractory cases. Prognosis is heterogeneous and appears more favorable in adults; however, predictive factors for disease course remain insufficiently defined [1, 9, 10].

Hemochromatosis is a group of autosomal recessive genetic disorders caused by mutations in genes regulating iron metabolism, characterized by progressive iron accumulation in the body. It is typically asymptomatic and most often identified through family screening or by detecting elevated serum iron and ferritin levels, with clinical manifestations usually becoming apparent, even in severe forms, after the age of 18 years [12].

We report the clinical case of a 14-year-old female patient with pulmonary hemosiderosis who was found to be heterozygous for an HFE variant associated with hereditary hemochromatosis, a genetic condition characterized by reduced clinical penetrance and which, under usual circumstances, does not lead to clinically significant manifestations until adulthood.

Keywords: *idiopathic pulmonary hemosiderosis, children, alveolar hemorrhage*

Introducere

Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI) reprezintă o afecțiune rară ce poate surveni la orice vârstă, dar este întâlnită predominant la copii, având o incidență estimată între 0,24 [5, 9] și 1,23–1,26 [3, 5] cazuri la un milion de copii. Cu toate acestea, datele privind incidența și prevalența reală a bolii sunt limitate, iar patogeneza și factorii de risc implicați rămân insuficient elucidate [7].

Cu toate acestea, în ceea ce privește patogeneza HPI, literatura de specialitate sugerează implicarea unor factori de risc precum predispoziția autoimună, alergică, genetică cât și unor factorii de mediu [10].

Episoadele recurente de hemoragie alveolară difuză pot fi determinate de numeroase afecțiuni, printre care și hemosideroza pulmonară idiopatică. HPI reprezintă o cauză rară de hemoragie alveolară difuză recurentă, fiind caracterizată prin episoade de hemoptizie, anemie feriprivă, dispnee și infiltrate alveolare pulmonare. Deoarece etiologia sa rămâne necunoscută, diagnosticul se stabilește prin excluderea sistematică a altor cauze de hemoragie alveolară difuză [5, 7].

Conform unui studiu francez, anemia și dispneea au reprezentat cele mai comune manifestări clinice la copiii diagnosticați cu HPI, fiind identificate la 64% și, respectiv, 68% dintre pacienți, în timp ce hemoptizia a fost observată în doar 50% dintre cazuri [11].

Incidența aparent redusă a hemoptiziei la copii poate fi explicată prin incapacitatea acestora de a expectora sângele din tractul respirator, care este adesea înghițit [4].

În prezent, biopsia pulmonară rămâne standardul de referință pentru confirmarea diagnosticului. Astfel, prezența macrofagelor încărcate cu hemosiderină în lavajul bronhoalveolar este sugestivă pentru diagnosticul de hemoragie alveolară, însă nu este suficientă pentru confirmarea acestuia, ca urmare confirmarea diagnosticului survine adesea tardiv, la ani după apariția primelor manifestări clinice. În cursul evoluției, boala poate determina remodelare pulmonară progresivă, cu dezvoltarea fibrozei pulmonare și, în unele cazuri, progresie către boală pulmonară în stadiu terminal [2, 5, 9].

Evoluția bolii este adesea caracterizată prin episoade intermitente de hemoptizie, alternate cu perioade de aparentă stabilitate clinică [9].

Eficacitatea corticoterapiei în HPI sugerează un rol important al mecanismelor autoimune în patogeneza acestei afecțiuni. Stabilirea diagnosticului necesită excluderea altor cauze de hemoragie alveolară difuză, precum infecțiile, efectele adverse medicamentoase, inhalarea de toxine, vasculitele și boala anti-membrană bazală glomerulară [9, 10].

Din punct de vedere histopatologic, HPI se caracterizează prin prezența macrofagelor încărcate cu hemosiderină în spațiile alveolare, în absența semnelor de vasculită sau a depunerilor de imunocomplexe. Corticoterapia reprezintă principala opțiune terapeutică, în timp ce terapiile imunosupresoare au fost utilizate cu eficacitate variabilă, în special în formele refractare la steroizi [5, 9].

Prognosticul HPI la adulți pare a fi ușor mai favorabil comparativ cu populația pediatrică. Severitatea manifestărilor inițiale nu constituie un predictor al evoluției ulterioare. Totodată, factorii de risc și caracteristicile clinice asociate unui prognostic nefavorabil nu sunt încă bine definite. Sunt necesare studii suplimentare pentru clarificarea fiziopatologiei și optimizarea strategiilor terapeutice [1, 9, 10].

Hemocromatoza este un grup de afecțiuni genetice, cu transmitere autosomal recesivă, determinată de mutații în genele care reglează metabolismul fierului, caracterizată prin acumularea progresivă a fierului în organism. De regulă, este asimptomatică și se identifică cel mai frecvent prin screening familial sau prin detectarea unor valori crescute ale fierului seric și feritinei, manifestările clinice devenind evidente, chiar și în formele severe, după vârsta de 18 ani [12].

Prezentăm cazul clinic al unei paciente în vârstă de 14 ani cu hemosideroză pulmonară, care a fost identificată heterozigotă pentru varianta HFE a hemocromatozei ereditare, o condiție genetică caracterizată prin penetranță clinică redusă și care, în mod obișnuit, nu determină manifestări clinice semnificative până la vârsta adultă.

Caz clinic

Pacienta E. în vârstă de 14 ani, se internează de urgență în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului în octombrie 2025, cu următoarele acuze: dispnee la efort minim, desaturări pe fon de IRVA și temperatură crescută.

Copilul se consideră bolnav de la vârsta primului an de viață, când a fost stabilit diagnosticul primar de anemie ereditară hemolitică neidentificată. Pe parcursul anilor copilul a avut internări frecvente pentru tratament de substituție și menținerea funcțiilor hematopoietice, transfuzie de masă eritrocitară. În baza datelor clinice și paraclinice efectuate, la vârsta de 4 ani se stabilește diagnosticul clinic de: Hemosideroză pulmonară.

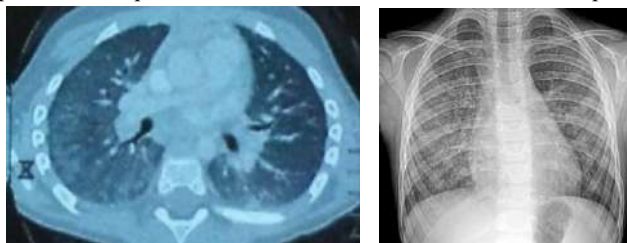
Copil născut de la a IV-a sarcină, a IV-a naștere, la 39 săptămâni de gestație, pe cale naturală cu masa la naștere de 3950 gr. Vaccinat conform calendarului național de vaccinare. Anamneza alergologică neagravată. Contact cu maladii infecțioase, TBC neagă. Bunelul a suportat tuberculoză, în antecedente.

Copilul prezintă dispnee mixtă cu tiraj intercostal și implicarea mușchilor auxiliari. Vocea slabită. Respirație nazală liberă. Tegumentele curate, cu paliditate pronunțată, cianoză periorală și periorbitală. Auscultativ în pulmonii murmur vezicular bilateral diminuat, raluri absente.

Copilul a efectuat mai multe exploarări paraclinice precum: Hemoleucograma: Hb - 101 g/l, Ht -26,9%, leucocite $13,29 \times 10^9/l$, neutrofie 82,3%, limfocite 13,4%, VSH 3 mm/h.

În analiza biochimică se determină transaminazele în normă (ALT 29,6 U/l, AST 33,2 U/l); bilirubina totală - 27,3 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina directă 7,3 $\mu\text{mol/l}$; creatinina în ser - 45,0 $\mu\text{mol/l}$; Proteina C-reactivă majorată- 24 mg/l; feritina crescută 470,8 ng/ml; fierul scăzut 4,81 mmol/l. La efectuarea examenului imunologic obținem PCR - 19,0 $\mu\text{g/ml}$.

Din perspectiva ilustrării evoluției modificărilor radiologice de la etapa inițială a bolii până în prezent prezentăm o radiografie toracică efectuată la debut, la care s-a evidențiat un proces bronhopulmonar cronic. Pneumonie în focar hilobazal pe dreapta (figura 1).



În contextul unei afectări pulmonare cu evoluție cronică și recurentă, cu scopul caracterizării detaliate a modificărilor structurale și evaluării gradului de afectare parenchimatousă s-a recurs la efectuarea de CT pulmonar la care bilateral se determină zone de infiltrație interstițială de tip sticlă mată și focare infiltrative cu distribuție difuză. Tabloul tomographic este cu zone și focare infiltrative a plămânilor bilateral (figura 2).

La spirometrie se înregistrează dereglări de ventilație pulmonară tip restrictive și obstructive severe: FVC – 47,8%, FEV₁ – 51,1%, PEF – 80,3%, MEF₇₅ – 75,23%, MEF₅₀ – 100,2%, MEF₂₅ – 126%.

Pacienta a fost supusă fibrobronhoscopiei cu prelevarea lavajului bronhoalveolar. La cercetarea lavajului bronhoalveolar se constată hemosiderofagi multipli, macrofage – unice. Aceste modificări morfologice sunt sugestive pentru existența unor episoade repetate de hemoragie alveolară, cu degradarea eritrocitelor extravazate și acumularea consecutivă de hemosiderină în citoplasma macrofagelor alveolare [11]. Hemosiderofagii reprezintă principalul marker histopatologic al hemoragiei alveolare cronice sau recurente și constituie un criteriu esențial pentru diagnosticul hemosiderozei pulmonare. Formarea acestora este rezultatul fagocitozei hematiilor extravazate de către macrofagele alveolare și al transformării fierului provenit din hemoglobină în hemosiderină intracelulară [11]. În literatura pediatrică actuală, identificarea hemosiderofagilor în lavajul bronhoalveolar este considerată una dintre cele mai sensibile metode de confirmare a hemoragiei alveolare difuze și este prezentă la majoritatea copiilor diagnosticați cu hemosideroză pulmonară idiopatică [12].

Rezultatul testării genetice stabilește că pacientul este homozigot pentru alela normală la nivelul variantelor HFE 193A>T și HFE 845G>A și heterozigot pentru varianta HFE 187C>G.

Discuții

Până în prezent, dovezile disponibile privind HPI provin preponderent din rapoarte de caz. Conform datelor raportate în literatura de specialitate, stabilirea diagnosticului survine frecvent la o vârstă mai avansată decât momentul debutului clinic al bolii. În consecință, un număr considerabil de pacienți sunt monitorizați și tratați timp îndelungat sub diagnostice alternative, precum anemia feriprivă refractară la tratament și

pneumonia recurentă [4, 11]. Tabloul clinic al HPI poate fi heterogen și nespecific, variind de la forme complet asimptomatice până la prezentări acute caracterizate prin episoade recurente de dispnee, tuse neproductivă și hemoptizie, asociate în cazurile severe cu insuficiență respiratorie. Evoluția cronică a bolii se poate manifesta prin paloare tegumentară, retard staturo-ponderal și semne sugestive de fibroză pulmonară, inclusiv raluri crepitante bilaterale și hipotrofie [8]. În cazul pacientei noastre, manifestările clinice inițiale au fost limitate la dispnee marcată și anemie hemolitică persistentă, aspect care a contribuit la dificultăți diagnostice și la întârzierea instituirii managementului adecvat. Această prezentare este relativ atipică, având în vedere că HPI se asociază frecvent cu triada clinică clasică reprezentată de hemoptizie, infiltrate pulmonare și anemie feriprivă. Totuși, literatura de specialitate descrie situații în care anemia feriprivă poate constitui unica manifestare clinică a bolii.

Potrivit lui Taytard și colab. au raportat că anemia și dispneea au reprezentat cele mai frecvente manifestări clinice la momentul diagnosticului la pacienții pediatrici, fiind întâlnite la 64% și, respectiv, 68% dintre cazuri. Diferențele dintre rezultate pot fi explicate prin durata mai mare de evoluție a bolii în lotul analizat. În studiul de față, hemoptizia a fost observată la 49,53% dintre pacienți la debut și la 61,57% la diagnostic. Frecvența mai redusă a hemoptiziei la copii poate fi atribuită incapacității acestora de a expectora eficient [11]. În comparație cu biopsia pulmonară, analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar este o metodă mai puțin invazivă și mai sigură, utilizată pentru confirmarea hemoragiei pulmonare la copii. Studiile au demonstrat că sensibilitatea detectării macrofagelor încărcate cu hemosiderină este de aproximativ 30% în suclicul gastric, în timp ce în lichidul de lavaj bronhoalveolar aceasta crește la 92% [3]. În cazul copilului prezentat la cercetarea lavajului se evidențiază prezența macrofagelor cu hemosiderină. Prognosticul HPI este determinat de mai mulți factori, printre care momentul stabilirii diagnosticului, inițierea precoce a tratamentului și prezența comorbidităților [1]. Deasemena menționăm că, conform rezultatului testării genetice se stabilește că pacienta prezentată este homozigotă pentru alela normală și heterozigotă pentru alela mutantă HFE. Această constatare este sugestivă pentru o predispoziție genetică, care ar putea asocia un risc crescut de dezvoltare ulterioară a bolii.

Le și colab. [6] au urmărit 15 copii diagnosticați cu HPI pe o perioadă medie de 17,2 ani, constatând că 14 pacienți au beneficiat de tratament pe termen lung cu glucocorticoizi, iar 80% dintre aceștia au avut o evoluție clinică cu integrare într-o viață normală. În cazul prezentat, terapia cu glucocorticoizi a putut controla simptomele, dar rata de recurență a fost ridicată. De aceea în asociere cu corticoterapia în tratament au fost incluse imunodepresante (Azatioprina). Evoluția clinică a pacientului prezentat este în concordanță cu această paradigmă fiziopatologică modernă. Prezența sângerărilor alveolare persistente și recurente, agravarea graduală a insuficienței respiratorii și apariția ulterioară a fibrozei interstițiale sugerează existența unui proces continuu de lezare alveolo-capilară și remodelare pulmonară. Necesită remarcat faptul că aceste modificări au progresează în ciuda administrării terapiei cu corticosteroizi, ceea ce indică

că mecanismele patogenice implicate au depășit controlul inflamației prin tratamentul convențional și au favorizat instalarea unor leziuni pulmonare cronice.

Concluzii. Hemosideroza pulmonară reprezintă o afecțiune rară caracterizată prin episoade recurente de hemoragie alveolară difuză, care determină extravazarea repetată a eritrocitelor în spațiul alveolar și acumularea progresivă de hemosiderină în macrofagele alveolare. Persistența acestor evenimente hemoragice favorizează apariția unui proces inflamator cronic și a remodelării parenchimului pulmonar, putând conduce în timp la dezvoltarea fibrozei pulmonare și, în formele severe sau netratate, la insuficiență respiratorie cronică și boală pulmonară în stadiu terminal.

Prezentarea cazului cu hemosideroză pulmonară, diagnosticată tardiv și confirmată prin examinări microscopice, analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar și investigații imagistice prin tomografie computerizată toracică, evidențiază consecințele clinice importante asociate întârzierii diagnosticului. Evoluția pacientului subliniază impactul semnificativ al episoadelor hemoragice recurente asupra funcției pulmonare și riscul progresiei către leziuni structurale ireversibile ale parenchimului pulmonar.

Acest caz accentuează importanța recunoașterii precoce a manifestărilor clinice și a instituirii rapide a investigațiilor diagnostice adecvate. Stabilirea timpurie a diagnosticului permite inițierea promptă a tratamentului, cu potențialul de a limita frecvența episoadelor de hemoragie alveolară, de a încetini progresia bolii și de a reduce riscul complicațiilor respiratorii severe, contribuind astfel la conservarea funcției pulmonare și la îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Afzal N, Mushtaq A, Rahman A, Qureshi S. Idiopathic pulmonary haemosiderosis presenting as severe iron deficiency anaemia-a case from Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(8):845–847.
2. Caffarelli C, Santamaria F, Cesari S, Sciorio E, Povesi-Dascola C, Bernasconi S. Advances in pediatrics in 2014: current practices and challenges in allergy, gastroenterology, infectious diseases, neonatology, nutrition, oncology and respiratory tract illnesses. *Ital J Pediatr.* 2015 Oct 31;41:84. doi: 10.1186/s13052-015-0193-8
3. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J.* 2004 Jul;24(1):162-70. doi: 10.1183/09031936.04.00116302. PMID: 15293620
4. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, Satyavani A, Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr.* 2007;44(5):333–338.
5. Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand.* 1984 Sep;73(5):584-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb09978.x. PMID: 6485774.
6. Le CL, Le BM, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 318–326
7. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul 7;12(7):1162-1172. doi: 10.2215/CJN.01380217.
8. Nielsen VR, Valerius NH Idiopathic pulmonary hemosiderosis. A cause of severe iron deficiency anemia in childhood. *Ugeskr Laeger.* 1995 Jan 9;157(2):176-8.
9. Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, Kato H, Ueda K. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. *Eur J Pediatr.* 1995 Dec;154(12):994-5. doi: 10.1007/BF01958645. PMID: 8801109
10. Saha BK. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: A state of the art review. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106234. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106234.
11. Taytard J, Nathan N, de Blic J, Fayon M, Epaul R, Deschildre A, Troussier F, Lubrano M, Chiron R, Reix P, Cros P, Mahloul M, Michon D, Clement A, Corvol H; French RespiRare® group. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare(®) cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Oct 14;8:161. doi: 10.1186/1750-1172-8-161. PMID: 24125570; PMCID: PMC3852822
12. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol.* 2022;77(2):479–502.

SINDROMUL INFLAMATOR MULTISISTEMIC ASOCIAT COVID-19: PARTICULARITĂȚI CLINICE ÎNTR-O SERIE DE CAZURI PEDIATRICE

Conica Corina^{1,2} Svetlana Șciuca^{1,2}

*¹Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”*

²IMSP Institutu Mamei și Copilului

Introducere. Sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C) reprezintă o complicație imunologică rară, dar cu potențial vital sever, care apare după infecția cu SARS-CoV-2. Patogenia sa este caracterizată prin activare imună excesivă, disfuncție endotelială și afectare multiplă de organe. Deși prognosticul general este favorabil în majoritatea cazurilor, formele fulminante pot evolua rapid către insuficiență multiorganică și deces, în special la copiii de vârstă mică.

Scop. Evaluarea caracteristicilor clinice, paraclinice și evolutive ale unor cazuri fatale de MIS-C asociat cu infecția SARS-CoV-2 și identificarea elementelor comune care pot reprezenta markeri ai severității bolii.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv descriptiv asupra a trei cazuri pediatrice diagnosticate cu sindrom inflamator multisistemic asociat infecției cu SARS-CoV-2 și internate în Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova. La toți pacienții, infecția cu SARS-CoV-2 a fost confirmată anterior, iar manifestările MIS-C au debutat la 2–3 săptămâni după episodul acut de COVID-19. Au fost analizate datele clinice, rezultatele investigațiilor de laborator și imagistice, precum și evoluția terapeutică și prognosticul.

Rezultate. Studiul a inclus trei pacienți cu vârste de 6 luni, 10 ani și 12 ani, toți prezentând evoluție letală. Manifestările clinice predominante au fost febra persistentă, insuficiența respiratorie acută și afectarea cardiovasculară severă, exprimată prin hipotensiune arterială și șoc circulator. Analizele biologice au evidențiat un sindrom inflamator marcat și tulburări de coagulare, caracterizate prin valori ale proteinei C reactive >40 mg/L în 100% dintre cazuri, procalcitonină >20 ng/mL la 66,7% dintre pacienți, anemie cu valori ale hemoglobinei între 73 și 106 g/L, trombocitoză importantă (520–860 ×10⁹/L), creșterea transaminazelor hepatice (AST până la 480 U/L și ALT până la 150 U/L), indice de protrombină sub 60% în toate cazurile și niveluri scăzute sau fluctuante ale fibrinogenului. Tulburările metabolice au fost constante, incluzând acidoză metabolică severă (pH 6,92–7,21), hiperlactatemie de până la 12,8 mmol/L și dereglări glicemice importante. Radiografia toracică a demonstrat pneumonie bilaterală polisegmentară la toți pacienții, iar ecocardiografia a evidențiat tahicardie persistentă și hipertensiune pulmonară moderată. Afectarea multiorganică a fost prezentă în toate cazurile și a inclus insuficiență respiratorie și cardiovasculară, leziune renală acută (100%), disfuncție hepatică severă cu valori ale transaminazelor de peste zece ori limita

superioară a normalului la 66,7% dintre pacienți, ascită (100%), precum și afectare neurologică majoră manifestată prin comă profundă și edem cerebral difuz (100%). Encefalopatia necrozantă acută a fost identificată la două dintre cele trei cazuri (66,7%). Toți pacienții au necesitat ventilație mecanică și suport hemodinamic intensiv, însă evoluția a fost rapid progresivă, cu deces prin stop cardiorespirator refractar la tratament.

Concluzii

Cazurile analizate evidențiază un fenotip extrem de sever al sindromului inflamator multisistemic asociat infecției cu SARS-CoV-2, caracterizat prin inflamație sistemică necontrolată, furtună de citokine, afectare endotelială și insuficiență multiplă de organe. Implicarea neurologică, cardiovasculară și respiratorie severă sugerează existența unei dereglări imunologice profunde, cu potențial letal. Identificarea precoce a markerilor clinici și biologici ai severității este esențială pentru stratificarea riscului și optimizarea managementului terapeutic al copiilor diagnosticați cu MIS-C.

***Cuvinte-cheie:** COVID-19, MIS-C, copii*

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C) ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF A PEDIATRIC CASE SERIES

Introduction

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare but potentially life-threatening immune-mediated complication that develops following SARS-CoV-2 infection. Its pathophysiology is characterized by excessive immune activation, endothelial dysfunction, and multiorgan involvement. Although the overall prognosis is generally favorable, fulminant forms may rapidly progress to multiorgan failure and death, particularly in infants and young children.

Objective. To evaluate the clinical, laboratory, and outcome characteristics of fatal cases of MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection and to identify common features that may serve as markers of disease severity.

Materials and methods

A retrospective descriptive study was conducted on three pediatric patients diagnosed with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection and admitted to the Mother and Child Institute of the Republic of Moldova. In all patients, SARS-CoV-2 infection had been previously confirmed, and MIS-C developed 2–3 weeks after the acute episode of COVID-19. Clinical presentation, laboratory and imaging findings, therapeutic interventions, and clinical outcomes were analyzed.

Results

The case series included three patients aged 6 months, 10 years, and 12 years, all of whom had a fatal outcome. The predominant clinical manifestations were persistent fever, acute respiratory failure, and severe cardiovascular involvement manifested by hypotension and circulatory shock. Laboratory investigations revealed marked systemic inflammation and coagulation abnormalities, including C-reactive protein levels >40 mg/L in 100% of cases, procalcitonin >20 ng/mL in 66.7% of patients, anemia with hemoglobin levels ranging from 73 to 106 g/L, significant thrombocytosis ($520\text{--}860 \times 10^9/\text{L}$), elevated liver enzymes (AST up to 480 U/L and ALT up to 150 U/L), a prothrombin index below 60% in all patients, and low or fluctuating fibrinogen concentrations. Metabolic disturbances were consistently observed and included severe metabolic acidosis (pH 6.92–7.21), hyperlactatemia of up to 12.8 mmol/L, and significant glycemic abnormalities. Chest radiography demonstrated bilateral polysegmental pneumonia in all patients, while echocardiography revealed persistent tachycardia and moderate pulmonary hypertension. Multiorgan involvement was present in every case and included respiratory and cardiovascular failure, acute kidney injury (100%), severe hepatic dysfunction with transaminase levels exceeding ten times the upper limit of normal in 66.7% of patients, ascites (100%), and major neurological involvement characterized by deep coma and diffuse cerebral edema (100%). Acute necrotizing encephalopathy was identified in two of the three patients (66.7%). All patients required mechanical ventilation and intensive hemodynamic support; however, despite aggressive management, their clinical condition rapidly deteriorated, resulting in refractory cardiorespiratory arrest and death.

Conclusion

The analyzed cases demonstrate an extremely severe phenotype of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection, characterized by uncontrolled systemic inflammation, cytokine storm, endothelial injury, and multiorgan failure. The pronounced neurological, cardiovascular, and respiratory involvement suggests profound immune dysregulation with a high fatal potential. Early identification of clinical and laboratory markers of severe immunoinflammatory response is essential for risk stratification and optimization of therapeutic management in children diagnosed with MIS-C.

Keywords: COVID-19, MIS-C, children

SPECTRUL CLINIC AL FIBROZEI CHISTICE: ACELAȘI DIAGNOSTIC – EVOLUȚII DIFERITE

Efras Dorina ¹, Buga Nelea ¹, Șciuca Svetlana ^{1,2}, Rusu Ludmila ³

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutu Mamei și Copilului

³Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România

Rezumat

Introducere: Fibroza chistică (FC) este o afecțiune genetică autozomal recesivă severă, cauzată de mutații ale genei CFTR, care determină alterarea transportului ionic transmembranar și secreția de mucus vâscos. Acest proces inițiază un cerc vicios patogenic, definit prin obstrucție bronșică, inflamație cronică și suprainfecție, reprezentând fundamentul morbidității și mortalității. Deși boala se transmite monogenic, FC se distinge printr-o heterogenitate clinică marcată, unde parcursul evolutiv variază profund chiar și în rândul pacienților din aceeași familie. Variabilitatea fenotipică nu este dictată exclusiv de mutația genetică, ci este complex modulată de interacțiunea dintre factorii genetici și non-genetici. În acest context, prezentul studiu analizează spectrul clinic și paraclinic al fibrozei chistice la doi frați, evidențiind necesitatea tranziției de la protocoale standardizate spre medicina modernă, personalizată.

Materiale și Metode: Studiul observațional, descriptiv, a inclus doi pacienți pediatrici (o soră și un frate), aflați în evidența Clinicii de Pneumologie. Pentru a obiectiva evoluția variabilă a fibrozei chistice, am analizat datele din fișele de observație, evaluând manifestările clinice, statusul nutrițional, indicii funcției respiratorii, profilul microbiologic al sputei și modificările structurale pulmonare evidențiate prin tomografie computerizată.

Rezultate: Analiza celor doi frați, cu diagnostic confirmat clinic și paraclinic (testul sudorii pozitiv), a relevat un contrast fenotipic major, în ciuda expunerii la același microclimat familial. Sora, în vârstă de 13 ani, cu diagnostic stabilit precoce la 4 ani, dezvoltă un fenotip mixt cu evoluție severă. Tabloul său este grevat de o infecție pulmonară cronică polimicrobiană (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus fumigatus*) și de prezența unor leziuni structurale ireversibile – bronșiectazii difuze bilaterale (cilindrice și varicoase). Funcția pulmonară este profund alterată (FVC 54%, FEV1 53%), pacienta suferind de insuficiență respiratorie cronică gradul I-II. Complicațiile sistemice (insuficiență pancreatică exocrină severă, deficit staturo-ponderal moderat, hepatopatie colestatică) dictează o morbiditate înaltă și spitalizări recurente. Prin contrast, fratele mai mare (19 ani), diagnosticat tardiv la 9 ani, urmează un parcurs clinic moderat, predominant pulmonar. Acesta prezintă o colonizare intermitentă cu *Staphylococcus aureus* și este lipsit de anomalii pulmonare structurale (fără bronșiectazii). Funcția sa respiratorie este

excelent conservată (FVC 104%, FEV₁ 120%), asigurându-i o stabilitate clinică susținută, cu exacerbări rare.

Concluzii: Evoluția clinică variabilă a fibrozei chistice, observată la acești pacienți, infirmă paradigma unei progresii dictate exclusiv de mutația genică. Contrastul fenotipic evidențiază rolul factorilor epigenetici în modelarea bolii, argumentând necesitatea imperativă a unui management clinic strict individualizat. Totodată, cazul reiterează urgența implementării programelor naționale de screening neonatal ca instrument indispensabil pentru prevenirea distrucțiilor pulmonare și facilitarea consilierii familiale precoce.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, diagnostic, variabilitate fenotipică

Summary

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a severe autosomal recessive genetic disorder caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, leading to impaired transmembrane ion transport and the production of highly viscous mucus. This process initiates a pathogenic vicious cycle characterized by airway obstruction, chronic inflammation, and recurrent infection, constituting the principal basis of disease-related morbidity and mortality. Although CF is a monogenic disorder, it is distinguished by marked clinical heterogeneity, with disease progression varying substantially even among affected members of the same family. Phenotypic variability is not determined solely by the underlying genetic mutation but is complexly influenced by the interplay between genetic and non-genetic factors. In this context, the present study aimed to analyze the clinical and paraclinical spectrum of cystic fibrosis in two siblings, highlighting the need to transition from standardized treatment protocols toward modern personalized medicine approaches.

Materials and Methods: This observational descriptive study included two pediatric patients (a sister and a brother) followed at the Pediatric Pulmonology Clinic. To assess the variable course of cystic fibrosis, data extracted from medical records were analyzed, including clinical manifestations, nutritional status, pulmonary function indices, sputum microbiological profile, and structural lung abnormalities identified by computed tomography.

Results: Analysis of the two siblings, whose diagnosis was confirmed clinically and paraclinically (positive sweat chloride test), revealed a pronounced phenotypic contrast despite exposure to the same familial environment. The 13-year-old sister, diagnosed early at the age of four years, developed a severe mixed phenotype. Her clinical course is complicated by chronic polymicrobial pulmonary infection (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Aspergillus fumigatus*) and the presence of irreversible structural lung damage, including diffuse bilateral bronchiectasis (cylindrical and varicose forms). Pulmonary function is markedly impaired (FVC 54%, FEV₁ 53%), and the patient suffers from grade I–II chronic respiratory failure. Systemic complications, including severe exocrine pancreatic insufficiency, moderate growth and weight retardation, and cholestatic liver disease,

contribute substantially to disease burden and recurrent hospitalizations. In contrast, her older brother (19 years old), diagnosed later at the age of nine years, exhibits a moderate disease course with predominantly pulmonary involvement. He demonstrates intermittent colonization with *Staphylococcus aureus* and no evidence of structural lung abnormalities (absence of bronchiectasis). His respiratory function remains excellently preserved (FVC 104%, FEV₁ 120%), ensuring sustained clinical stability with infrequent exacerbations.

Conclusions: The variable clinical course of cystic fibrosis observed in these patients challenges the paradigm that disease progression is determined exclusively by the underlying gene mutation. The marked phenotypic discordance underscores the potential role of epigenetic and environmental modifiers in shaping disease expression and supports the imperative need for a highly individualized clinical management strategy. Furthermore, this case highlights the urgency of implementing national newborn screening programs as an indispensable tool for preventing irreversible pulmonary damage and facilitating early family counseling and intervention.

Keywords: cystic fibrosis, diagnosis, phenotypic variability

Introducere. Fibroza chistică (FC) constituie o patologie genetică cu transmitere autozomal recesivă, cu o prevalență majoră în rândul populației caucaziene, afectând aproximativ 1 din 3000–4000 de nou-născuți vii. Deși este mai puțin frecventă la afro-americieni (aproximativ 1 din 15.000–20.000) și chiar mai puțin frecventă la americanii de origine asiatică (aproximativ 1 din 31.000), FC rămâne o problemă semnificativă de sănătate. Aproximativ 1 din 25–30 de caucazieni este purtător al unei variante patogene a CFTR [1,2,3]. Datele epidemiologice recente indică o incidență în creștere a FC, estimându-se o populație afectată de peste 160.000 de indivizi la nivel global [1]. La nivelul național, incidența estimată variază între 1:1000 și 1:3000 de nou-născuți vii [4].

Deși afecțiunea prezintă o distribuție egală între genuri, pacienții de gen feminin înregistrează, în general, o rată de supraviețuire mai diminuată comparativ cu pacienții de gen masculin, cauza fiind corelată cu instalarea precoce a complicațiilor infecțioase de tract respirator. Această diferență este mai accentuată la subiecții de gen feminin diagnosticați în mica copilărie, care prezintă o probabilitate redusă de a depăși decada a patra de viață [4].

Fundamentul etiopatogenic al fibrozei chistice rezidă în prezența mutațiilor la nivelul genei CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), alterări ce induc sinteza unui canal anionic transmembranar defectuos la nivelul celulelor epiteliale, generând o disfuncție a homeostaziei ionice. Consecutiv, se produce o depleție a stratului de lichid periciliar la nivelul mucoaselor respiratorie și digestivă, acompaniată de secreția unui mucus vâscos, factori ce compromit clearance-ul mucociliar fiziologic. Acumularea secrețiilor vâskoase la nivelul arborelui traheobronșic declanșează un sindrom obstructiv și inițiază o cascadă inflamatorie aseptică. Acest status proinflamator se asociază cu o producție exacerbată de specii reactive de oxigen

(ROS), capabile să suprimă mecanismele de apărare antimicrobiană la nivelul parenchimului pulmonar afectat [5]. Răspunsul imunitar disfuncțional nu doar că induce hiperinflație pulmonară, exacerbând deteriorarea tisulară, dar creează și un teren favorabil pentru colonizarea microbiană [6,7]. Se instaurează astfel un cerc vicios patogen — obstrucție bronșică, inflamație cronică și suprainfecție — reprezentând elementul central în etiopatogenia, expresia clinică și progresia afectării pulmonare din FC.

Deși mult timp fibroza chistică a fost considerată predominant o boală a copilăriei, progresele remarcabile în diagnosticul precoce, managementul multidisciplinar și terapiile țintite au modificat radical istoria naturală a afecțiunii. Introducerea screeningului neonatal, optimizarea tratamentului nutrițional, controlul infecțiilor respiratorii cronice și, mai recent, dezvoltarea terapiilor modulatorie CFTR au contribuit la creșterea semnificativă a speranței de viață și a calității vieții pacienților. În prezent, un număr tot mai mare de persoane cu fibroză chistică ating vârsta adultă, iar în unele situații diagnosticul este stabilit tardiv, după ani de evoluție clinică nespecifică sau incomplet exprimată [1,4,8].

Fibroza chistică este recunoscută în prezent ca o afecțiune cu expresie clinică extrem de heterogenă. Deși transmiterea bolii este monogenică, manifestările clinice diferă considerabil între pacienți, inclusiv între cei care prezintă mutații identice ale genei CFTR [4,5]. Variabilitatea fenotipică poate fi observată atât în ceea ce privește vârsta de debut, severitatea simptomelor, organele afectate, rata progresiei bolii, apariția complicațiilor, cât și răspunsul la tratament. Astfel, pacienți diagnosticați cu aceeași boală pot urma traiectorii evolutive profund diferite, de la forme severe cu insuficiență pancreatică exocrină și afectare pulmonară precoce până la fenotipuri mai blânde, caracterizate prin afectare monosistemică sau manifestări tardive [9].

Complexitatea acestei heterogenități este explicată parțial prin diversitatea genetică a bolii. Până în prezent au fost descrise peste 2000 de variante ale genei CFTR, dintre care doar o parte, aproximativ 700, sunt asociate cert cu dezvoltarea fibrozei chistice. Aceste mutații afectează diferite etape ale biosintezei și funcționării proteinei CFTR, generând grade variabile de disfuncție. Clasele mutaționale I–III sunt asociate, în general, cu fenotipuri mai severe, insuficiență pancreatică și afectare pulmonară progresivă, în timp ce mutațiile din clasele IV–VI permit păstrarea unei funcții reziduale a proteinei și se corelează frecvent cu forme clinice mai puțin agresive. Totuși, relația dintre genotip și fenotip nu este absolută, numeroase observații clinice demonstrând că pacienți cu genotipuri similare pot dezvolta manifestări și complicații diferite [1,4,5,10].

În ultimii ani, cercetările au evidențiat faptul că severitatea bolii nu este determinată exclusiv de mutațiile CFTR. Numeroși factori epigenetici contribuie la modelarea fenotipului clinic, inclusiv genele modificatoare implicate în răspunsul inflamator și imun, susceptibilitatea la infecții, procesele de reparare tisulară și metabolismul celular. La acestea se adaugă factorii de mediu, statutul socio-economic, accesul la servicii medicale specializate, complianța terapeutică, expunerea la poluanți și particularitățile

microbiomului respirator. Interacțiunea dintre acești factori generează un continuum clinic complex, care explică de ce evoluția bolii poate varia considerabil chiar și între membrii aceleiași familii [11,12].

Din punct de vedere clinic, afectarea pulmonară rămâne principalul determinant al prognosticului și principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu fibroză chistică. Totuși, caracterul multisistemic al bolii impune o abordare complexă, deoarece manifestările digestive, hepatobiliare, endocrine, osteoarticulare și reproductive influențează semnificativ evoluția și calitatea vieții. Insuficiența pancreatică exocrină, malabsorbția nutrienților, deficitul vitaminelor liposolubile, diabetul asociat fibrozei chistice, hepatopatia cronică și afectarea fertilității reprezintă complicații importante care contribuie la heterogenitatea tabloului clinic [1,4,5].

În Republica Moldova, la fel ca în alte țări din Europa Centrală și de Est, datele referitoare la particularitățile fenotipice ale fibrozei chistice sunt încă limitate. Studiile regionale au demonstrat predominanța mutației F508del, dar și existența unei diversități genetice importante, asociate cu manifestări clinice variabile și dificultăți de diagnostic în anumite cazuri [8,13]. Această realitate subliniază necesitatea evaluării continue a profilului clinic și genetic al pacienților cu fibroză chistică, în vederea optimizării strategiilor de diagnostic, monitorizare și tratament personalizat.

Pornind de la aceste considerente, prezentul studiu își propune să analizeze spectrul clinic al fibrozei chistice, evidențiind diversitatea manifestărilor și particularitățile evolutive întâlnite la pacienți cu același diagnostic. Înțelegerea mecanismelor care stau la baza variabilității fenotipice poate contribui la identificarea precoce a formelor cu risc crescut de progresie, la individualizarea managementului terapeutic și la dezvoltarea unor strategii moderne de medicină personalizată în fibroza chistică.

Materiale și metode.

Prezentul studiu reprezintă o cercetare observațională, descriptivă, de tip serie de cazuri comparative, realizată retrospectiv. Studiului a vizat doi pacienți pediatrici, frați de genuri diferite, aflați în evidența și monitorizarea continuă a Clinicii de Pneumologie. Pentru a realiza prezentarea comparativă a evoluției aceluiași diagnostic. Au fost incluse date din fișele de observație clinică, statusul nutrițional, funcția respiratorie, profilul microbiologic și date imagistice prin tomografie computerizată.

Rezultate.

Studiul descrie evoluția clinică a doi pacienți pediatrici, frate și soră, cu diagnosticul de fibroză chistică confirmat pe baza criteriilor clinice și paraclinice (testul sudorii pozitiv). Analiza comparativă a evidențiat o variabilitate fenotipică marcantă, în ciuda mediului familial comun.

Sora, în vârstă de 13 ani, diagnosticată precoce la vârsta de 4 ani, prezintă un fenotip mixt sever. Afectarea respiratorie este grevată de o infecție pulmonară cronică polimicrobiană, cu izolarea *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Aspergillus fumigatus*. Investigațiile imagistice prin tomografie computerizată obiectivează prezența leziunilor structurale ireversibile, sub

forma bronșiectaziilor difuze bilaterale, de tip cilindric și varicos. Funcția sa pulmonară este profund alterată (FVC 54%, FEV1 53%), pacienta dezvoltând insuficiență respiratorie cronică de gradul I-II. Tabloul clinic este agravat de afectarea sistemică, incluzând insuficiență pancreatică exocrină severă, un deficit staturo-ponderal moderat și boală hepatică colestatică. Această evoluție complexă dictează o rată înaltă a morbidității, necesitând spitalizări frecvente din cauza exacerbărilor infecțioase recurente și a falimentului creșterii.

În contrast, fratele ei, în vârstă de 19 ani, diagnosticat mai tardiv, la vârsta de 9 ani, urmează un parcurs clinic moderat, predominant pulmonar. Evaluarea sa prin tomografie computerizată infirmă prezența anomaliilor pulmonare structurale (absența bronșiectaziilor). Din punct de vedere microbiologic, prezintă doar o colonizare intermitentă cu *Staphylococcus aureus*. Spre deosebire de sora sa, funcția sa pulmonară este excelent conservată, cu indici spirometrici în limite normale (FVC 104%, FEV1 120%), iar evoluția clinică este una stabilă, marcată de exacerbări rare.

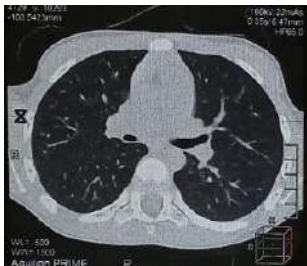
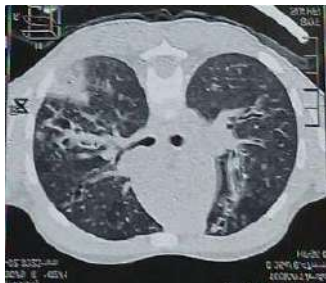
Pentru a facilita analiză diferențelor majore de evoluție între cei doi pacienți, toate datele clinice, funcționale și imagistice descrise anterior sunt sistematizate în tabelul 1.

Discuții.

Studiul prezintă variabilitatea fibrozei chistice în contextul a doi pacienți, frate și soră, care provin din același cadru familial, având condiții similare. Cu toate că, fibroza chistică reprezintă o boală monogenică, cu transmitere autozomal recesivă, multitudinea de mutații și gradele variabile de disfuncții a activității proteinei sintetizate în urma mutațiilor, rezultă într-un spectru larg de manifestări clinice. Prin prisma acestor cazuri, prezentate în comparație, ne convingem de acest lucru. Pentru a crește valabilitatea rezultatelor obținute, ar fi oportun de inclus și alte cazuri și de suplinit datele clinice și paraclinice cu date ale investigațiilor molecular-genetice.

Concluzii. Studiul prezintă heterogenitatea clinică marcată a fibrozei chistice, astfel infirmând paradigma unei evoluții datorate exclusiv statutului genetic. Contrastul fenotipic dintre cei doi frați accentuează importanța factorilor epigenetici în modelarea severității bolii. Astfel, studiul subliniază necesitatea absolută pentru o tranziție de la managementul standardizat către o monitorizare și o intervenție terapeutică individualizată. Mai mult decât atât, această variabilitate evolutivă reiterează necesitatea implementării programelor naționale de *screening* neonatal ca o fereastră de oportunitate pentru prevenirea modificărilor pulmonare ireversibile, reprezentând totodată fundamentul esențial pentru o consiliere familială corectă, proactivă și oportună

Tabelul 1. Prezentarea comparativă a caracteristicilor clinice, funcționale și imagistice ale fraților cu fibroză chistică

Caracteristici	Fratele cu fibroză chistică	Sora cu fibroză chistică
Vârsta la diagnostic	9 ani	4 ani
Fenotip	Fenotip pulmonar moderat cu exacerbări rare	Fenotip mixt sever , necesitând spitalizări frecvente din cauza exacerbărilor infecțioase și a falimentului creșterii
Status nutrițional	IMC 16,7 kg/m ² (P3, -1,89z)	IMC 15,2 kg/m ² (P3, -1,91z)
Testul sudorii	N1 – 82,97; N2 – 72,41 (mmol/L)	N1 – 82,33; N2 – 95,12 (mmol/L)
Funcția pulmonară	Funcție pulmonară păstrată (FVC 104%, FEV1 120%)	Profund alterată (FVC 54%, FEV1 53%) insuficiență respiratorie cronică gradul I–II
Profil microbiologic	Colonizare intermitentă cu <i>Staphylococcus aureus</i>	Infecție pulmonară cronică polimicrobiană (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>)
Aspecte imagistice (CT)	Fără anomalii pulmonare structurale 	Bronșiectazii cilindrice și varicoase bilaterale difuze 
Afectare extrapulmonară	Absentă	Insuficiență pancreatică exocrină severă, boală hepatică colestatică

BIBLIOGRAFIE

1. Donos, M.A.; Butnariu, L.I.; Anton Păduraru, D.T.; Murgu, A.M.; Rusu, C.; Pânzaru, M.C.; Popescu, R.; Tarcă, E.; Cojocaru, E.; Ghiga, G.; et al. Genetic Heterogeneity Correlated with Phenotypic Variability in 48 Patients with Cystic Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 5362. <https://doi.org/10.3390/jcm14155362>
2. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022 May 1;21(3):456-62.
3. Orenti A, Pranke I, Faucon C, et al. on behalf of the ECFS Patient Registry Steering Group. Nonsense mutations accelerate lung disease and decrease survival of cystic fibrosis children. *J Cyst Fibros*, 2023;22(6):1070-1079. doi: 10.1016/j.jcf.2023.06.005
4. Șciuca S., Efros D., Buga N., Bernic J., Selevestru R., Rusu L., Gudumac E. Abordări multidisciplinare în fibroza chistică la copil. În: *Probleme actuale de diagnostic și tratament în pediatrie: Dedicată academicianului Natalia Gheorghiu*, Ed. 1, 28 noiembrie 2025, Chișinău. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 2026, pp. 253-265.
5. Șciuca S, Efros D, Buga N, Balanțești L. Rolul infecțiilor pulmonare în fibroza chistică la copii. In *Pediatria fără frontiere 2025* (pp. 87-92).
6. Diab Cáceres L, Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2023, 161(9), p. 389-396. doi:
7. Fuhrer, M., Zampoli, M. & Abriel, H. Diagnosing cystic fibrosis in low- and middle-income countries: challenges and strategies. *Orphanet J Rare Dis*. 2024, 19, p. 482.
8. Weitnauer L, Simmonds NJ. The Diagnostic Complexities of Cystic Fibrosis: When to Think of It and What to Do? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2026 May 20;87(5):54065. doi: 10.31083/BJHM54065. PMID: 42216598.
9. Arpini, Luana da Silva Baptistaa,b; Liberato, Fernanda Mayrink Gonçalves; Santos, Sabrina da Silvab; Monteiro, Gina Torres Regob. CFTR genotype–phenotype associations and clinical outcomes in pediatric cystic fibrosis. *Pharmacogenetics and Genomics* 36(4):p 163-170, July 2026.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). Statistics. 2026
11. K. R. Jat, M. R. Chowdhury, N. Dhochak, et al., "Genotype–Phenotype Correlation in Children With Cystic Fibrosis From India: A Multicentric Study," *Clinical Genetics* 109, no. 3 (2026): 481
12. Stahl M, Steinke E, Mall MA. Quantification of Phenotypic Variability of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Genes (Basel)*. 2021 May 25;12(6):803. doi: 10.3390/genes12060803.
13. Tomacinschii, C., Turcu, O., Jivalcovschi, A., Selvestru, R., Rusu, L., Barbova, N., & Șciuca, S. (2025). P382 The main characteristics of cystic fibrosis patients from the Republic of Moldova. *Journal of Cystic Fibrosis*, 24, S189–S190.

COMPLICATIILE PLEURO-PULMONARE IN FIBROZA CHISTICA – DE LA PATOGENEZA LA MANAGEMENT

Rusu Ludmila, medic specialist chirurgie pediatrica,

Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii, Cluj Napoca, Romania

Buga Nelea, doctorand, Departamentul de Pediatrie,

Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie «N.Testemitanu»,

Chisinau, Republica Moldova

Rezumat

Fibroza chistică (FC) reprezintă cea mai frecventă boală genetică autozomal recesivă la populația caucaziană, fiind cauzată de mutații ale genei CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Afectarea pulmonară constituie principala cauză de morbiditate și mortalitate la acești pacienți. Evoluția bolii este marcată de inflamație cronică, infecții respiratorii recurente și remodelare progresivă a parenchimului pulmonar, care favorizează apariția unor complicații pleuropulmonare severe. Printre acestea, pneumotoraxul și hemoptizia sunt cele mai importante, având impact major asupra prognosticului și calității vieții. Dezvoltarea terapiilor modulatorie CFTR a modificat semnificativ evoluția bolii, însă managementul complicațiilor pleuropulmonare rămâne o provocare clinică. Acest articol prezintă mecanismele patogenice, manifestările clinice și strategiile actuale de tratament ale complicațiilor pleuropulmonare în fibroza chistică.

Cuvinte-cheie: *fibroză chistică, pneumotorax, hemoptizie, bronșiectazii, complicații pulmonare.*

INTRODUCERE. Fibroza chistică este o boală multisistemică determinată de defectul proteinei CFTR, responsabilă de transportul ionilor de clor și bicarbonat prin membranele epiteliale. Disfuncția acestei proteine conduce la secreții vâscoase, clearance mucociliar deficitar și colonizare bacteriană cronică a căilor respiratorii. În timp, acest proces determină inflamație persistentă, distrucție tisulară și apariția bronșiectaziilor difuze.

Complicațiile pleuropulmonare apar de obicei în stadiile avansate ale bolii și contribuie semnificativ la deteriorarea funcției respiratorii. Dintre acestea, pneumotoraxul spontan și hemoptizia masivă sunt considerate urgențe medicale, necesitând intervenție rapidă și management multidisciplinar.

PATOGENEZA COMPLICATIILOR PLEURO-PULMONARE

Inflamația cronică și remodelarea pulmonară

În fibroza chistică, secrețiile dense favorizează colonizarea persistentă cu microorganisme precum *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* și *Staphylococcus aureus*. Răspunsul inflamator neutrofilic excesiv conduce la eliberarea de proteaze și specii reactive de oxigen, care distrug progresiv structura pulmonară.

Consecințele sunt:

- bronșiectazii extensive;
- hiperinflație pulmonară;
- formarea de bule subpleurale;
- fragilizarea vaselor bronșice;
- fibroză și remodelare parenchimatoasă.

Aceste modificări constituie substratul anatomic al principalelor complicații pleuropulmonare.

Pneumotoraxul

Pneumotoraxul apare prin ruptura bulelor subpleurale sau a zonelor pulmonare emfizematoase. Riscul crește la pacienții cu funcție pulmonară sever afectată, infecție cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*, aspergiloză bronhopulmonară alergică și necesar de ventilație non-invazivă.

Incidența pneumotoraxului este relativ redusă, însă mortalitatea asociată este importantă, mai ales în formele recurente.

Hemoptizia

Hemoptizia apare prin eroziunea și ruptura vaselor bronșice hipertrofiate secundar inflamației cronice. Neovascularizația și hipertensiunea circulației bronșice determină fragilitate vasculară crescută.

În practica clinică, hemoptizia este clasificată astfel:

- hemoptizie minimă: <5 mL;
- hemoptizie ușoară-moderată: 5–240 mL;
- hemoptizie masivă: >240 mL/24 h.

Hemoptizia masivă reprezintă o urgență vitală din cauza riscului de asfixie și insuficiență respiratorie acută.

MANIFESTARI CLINICE

Pneumotoraxul

Simptomatologia include dispnee cu debut brusc, durere toracică pleuritică, tuse accentuată, scăderea saturației oxigenului, agravarea insuficienței respiratorii preexistente.

Radiografia toracică și tomografia computerizată confirmă diagnosticul și permit evaluarea extinderii leziunii.

Hemoptizia

Manifestările clinice variază de la striuri hemoptice în spută până la hemoragie masivă. Pacienții pot prezenta tuse cu expectorație sanguinolentă, dispnee, tahicardie, instabilitate hemodinamică în cazurile severe.

Tomografia computerizată și angiografia bronșică sunt utile pentru identificarea sursei sângerării.

Secundar hemoptiziei, se va instala o anemie, în funcție de cantitatea de sânge pierdut, care va necesita și aceasta corecție corelată cu probele biologice ale pacientului.

MANAGEMENTUL ACTUAL AL COMPLICATIILOR PLEURO-PULMONARE

Tratamentul pneumotoraxului

Conduita terapeutică depinde de dimensiunea și severitatea pneumotoraxului.

Pentru pneumotoraxele mici și pacienții stabili clinic se poate adopta monitorizarea atentă și administrarea de oxigen. Pneumotoraxele mari sau cele asociate instabilității respiratorii necesită drenaj pleural prin tub de toracostomie.

În cazul recurențelor, ghidurile recomandă pleurodeză, preferabil prin abord chirurgical video-asistat (VATS), pentru reducerea riscului de reapariție. De asemenea, ventilația non-invazivă trebuie evitată până la rezoluția completă a pneumotoraxului.

Tratamentul hemoptiziei. Abordarea terapeutică a hemoptiziei este etapizată și include stabilizarea pacientului, tratament medicamentos, embolizarea arterelor bronșice, tratamentul chirurgical, dar și terapie modulatorie CFTR.

Măsurile inițiale constau în stabilizarea căilor aeriene, monitorizarea funcțiilor vitale, corectarea tulburărilor de coagulare, tratamentul exacerbării infecțioase asociate. Tratament medicamentos presupune administrarea antibioticelor, atunci când hemoptizia apare în contextul unei exacerbări pulmonare. În anumite situații, acidul tranexamic poate reduce durata și severitatea sângerării, deși dovezile disponibile sunt încă limitate.

Embolizarea arterelor bronșice reprezintă tratamentul de elecție pentru hemoptizia severă sau recurentă. Procedura permite controlul rapid al sângerării și evitarea intervențiilor chirurgicale majore. Rata succesului imediat depășește frecvent 80–90% în centrele specializate.

Tratamentul chirurgical va fi rezerva terapeutică. Acesta este reprezentat de rezecția pulmonară, utilizată rar din cauza afectării pulmonare difuze, caracteristice fibrozei chistice.

Introducerea terapiilor modulatorie CFTR (ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor și elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) a schimbat semnificativ prognosticul bolii. Aceste medicamente îmbunătățesc funcția proteinei CFTR, reduc frecvența exacerbărilor pulmonare și încetinesc progresia leziunilor structurale pulmonare. Prin urmare, se estimează că incidența complicațiilor pleuropulmonare severe va continua să scadă în următorii ani.

CONCLUZII

Complicațiile pleuropulmonare reprezintă un moment critic în evoluția fibrozei chistice. Pneumotoraxul și hemoptizia sunt consecința remodelării pulmonare progresive și a inflamației cronice caracteristice bolii. Diagnosticul precoce și intervenția terapeutică rapidă sunt esențiale pentru reducerea mortalității și menținerea funcției respiratorii. Deși terapiile modulatorie CFTR au îmbunătățit semnificativ prognosticul pacienților, managementul complicațiilor severe necesită în continuare o abordare multidisciplinară, individualizată și bazată pe recomandările actuale ale ghidurilor internaționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182(3):298–306. DOI: 10.1164/rccm.201002-0157OC.
2. Cystic Fibrosis Foundation. *Pneumothorax and Hemoptysis Clinical Care Guidelines*. Revizuit 2025.
3. Schidlow DV, Taussig LM. *Pneumothorax in Cystic Fibrosis*. Review article.
4. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines – Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax*.
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–2531.
6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(1):65–124.
7. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2024;10:1–24.

ASPERGILOZA PULMONARĂ LA UN PACIENT CU FIBROZĂ CHISTICĂ:

PROVOCĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE

Nelea Buga¹, Ludmila Rusu^{1,3}, Svetlana Șciuca^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova,

²Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova,

³Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România

Rezumat

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin mutații ale genei CFTR, care afectează funcția canalelor de clor, prin urmare mucusul produs în mod fiziologic capătă un caracter vâcos, care, acumulat în căile respiratorii reprezintă un mediu favorabil pentru colonizarea și infecția cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus*, aceștia contribuind la extinderea leziunilor și complicațiilor pulmonare (bronșiectazii, atelectazii, pneumotorax, bule de enfizem, destrucții, abcese pulmonare). *Aspergillus fumigatus* este izolat din probe de spută găsite pozitive la 16% dintre copii și adolescenți și până la 58% când se include și pacienți mai vârstnici. Colonizarea cu *Aspergillus fumigatus* joacă un rol semnificativ în agravarea simptomatologiei respiratoria, declanșarea exacerbărilor de boală, distrucția parenchimului și apariția complicațiilor structurale. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al acestei infecții sunt esențiale pentru prevenirea deteriorării funcției pulmonare și îmbunătățirea pronosticului copiilor cu FC .

Prezentăm cazul unui copil cu fibroză chistică, la care evaluarea clinică și paraclinică a evidențiat prezența bronșiectaziilor extinse, complicate ulterior de aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA).

Cuvinte cheie: *Aspergillus fumigatus*, fibroză chistică, copii

Introducere

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o varietate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului [1-3]. Fibroza chistică este patologia genetică cu cea mai mică durată a vieții, în rândul populației albe, care, datorită tratamentelor eficiente și a condițiilor optime de trai oferite acestor pacienți, înregistrează o creștere a ratei de viață. Rata mortalității în fibroza chistică variază în funcție de vârstă și este de 1-2 % per an global [4].

Fibroza chistică este o afecțiune determinată de singura genă de pe brațul lung al cromozomului 7, care codifică proteina CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția fibrozei chistice. Cea mai frecventă și prima mutație, care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți este delF508. Această mutație, în condiție homozigotă, este

asociată cu formele cele mai grave de boală. Studiile in vitro au demonstrat că aceste mutații întrerup funcția CFTR din cadrul celulelor epiteliale la diferite etape, prin 5 mecanisme majore. Acesta fiind un factor care determină severitatea bolii [5-6].

Patogeneza fibrozei chistice este determinată de incapacitatea proteinei defecte de a îndeplini rolul canalului de clor în partea apicală a membranei celulare. În celule are loc dereglarea transportului de ioni [5], cu acumularea ionilor de clor, formați în exces, și a celor de sodiu, ca rezultat se modifică potențialul electric. Odată ajunși în celulă, ionii de sodiu îndeplinesc funcția de pompă, ceea ce provoacă absorbția crescută sporită a apei din spațiul extracelular. Ca rezultat, secrețiile de la nivelul organelor exocrine vor fi deshidratate, vâscoase, aderente la epiteliul canaliculelor excretorii și va avea loc o evacuare defectuoasă a acestora, cu alterarea funcției și distrugerea diferitor organe (plămâni, pancreas, ficat, intestin și organe reproducătoare) [7]. Acumularea mucusului vâscos în plămâni crează un mediu nutritiv favorabil pentru proliferarea germenilor agresivi cum ar fi : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus*, aceștia contribuind la extinderea leziunilor și complicațiilor pulmonare (bronșiectazii, atelectazii, pneumotorax, bule de enfizem, destrucții, abcese pulmonare) [6-8]. Infecțiile bacteriene sunt frecvente la copiii cu fibroză chistică, Registrul de pacienți al Societății Europene de Fibroză Chistică (ECFSR) a raportat în 2023, că 53% dintre copii au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* și 19% cu *Pseudomonas aeruginosa* [8].

Dintre microorganismele fungice asociate fibrozei chistice, *Aspergillus fumigatus* (*Af*) ocupă un loc important datorită frecvenței crescute a colonizării și potențialului său patogen. În ultimele două decenii, au fost efectuate mai multe studii privind colonizarea fungică și infecția căilor respiratorii la persoanele cu fibroză chistică. Studiile ne vorbesc că aproximativ 60% dintre pacienții cu FC sunt infectați cu *Af*, o ciupercă omniprezentă din mediu, iar prezența sa a fost asociată cu declinul accelerat al funcției pulmonare [9-10]. La baza infecției cu *Af* la copiii cu fibroza chistică stau un șir de factori de risc cum ar fi disfuncția pulmonară cronică: copiii cu fibroza chistică dezvoltă adesea o disfuncție pulmonară cronică datorită secreției vâscoase și a obstrucției căilor respiratorii. Aceste condiții favorizează colonizarea pulmonară de către diverse microorganisme, inclusiv *Af*. Creșterea stagnării mucusului și incapacitatea de a elimina agenții patogeni din căile respiratorii constituie un factor major de risc pentru infecțiile fungice. Un alt factor important este imunodeficiența parțială: FC poate fi asociată cu un răspuns imun deficitar, în special în ceea ce privește funcția celulelor T și a macrofagelor, care sunt esențiale pentru combaterea infecțiilor fungice. Această imunodeficiență parțială face copiii mai susceptibili la infecții cronice, inclusiv cele cauzate de *Aspergillus fumigatus*. Tratament cu antibiotice cu spectru larg și corticosteroizi poate afecta echilibrul microbian al căilor respiratorii și poate favoriza creșterea fungului. În plus, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente poate slăbi răspunsul imun al copilului, contribuind astfel la dezvoltarea infecțiilor provocate de *Aspergillus fumigatus*. În cazul copiilor cu FC care dezvoltă insuficiență respiratorie cronică, hipoxia poate favoriza dezvoltarea

infecțiilor pulmonare, inclusiv infecțiile cu *Aspergillus fumigatus*. Studiile au arătat că hipoxia poate modifica răspunsul imun al gazdei și poate crea un mediu favorabil pentru germinarea sporilor fungici [10,11,12].

Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al acestei infecții sunt esențiale pentru prevenirea deteriorării funcției pulmonare și îmbunătățirea calității vieții pacienților, doar că există o mulțime de provocări în diagnosticul infecției cu *Aspergillus fumigatus*, cum ar fi simptomatologia nespecifică infecțiilor cu *Aspergillus fumigatus*, care se suprapune adesea cu simptomele tipice ale FC, cum ar fi tusea cronică, expectorația și dificultățile respiratorii, formarea bronșiectaziilor. Acest lucru face ca diagnosticul să fie adesea dificil, iar infecțiile fungice pot fi inițial trecute cu vederea sau confundate cu exacerbarile bacteriene bronhopulmonare [13-14].

O altă provocare în diagnosticul infecției cu *Af* se bazează pe o combinație de metode clinice și de laborator, cum ar fi culturi microbiologice, teste serologice și imagistică pulmonară. Totuși, diagnosticul poate fi dificil de confirmat din cauza prezenței colonizării fungice asimptomatice sau a rezultatului fals negativ al testelor microbiologice. De asemenea, în multe spitale, metodele de diagnostic avansate, cum ar fi biopsiile pulmonare sau testele moleculare, nu sunt întotdeauna disponibile sau nu sunt accesibile pentru toți pacienții. În ciuda progreselor în înțelegerea biologiei *Af*, identificarea unui biomarker specific pentru infecțiile cu acest patogen rămâne o provocare [14-15]. Deși nivelul seric al galactomananului este un test util în diagnosticul infecțiilor fungice, acesta nu este întotdeauna sensibil sau specific în cazul infecțiilor cu *Aspergillus* la pacienții cu fibroza chistică. Astfel, diagnosticul poate necesita o combinație de testări, inclusiv imagistică și culturi microbiologice, care sunt nu doar costisitoare, dar și de durată. Un alt obstacol diagnostic este coexistenta infecțiilor bacteriene și virale în plămânii pacienților cu fibroză chistică. Aceasta poate masca simptomele unei infecții cu *Af* sau poate complica interpretarea rezultatelor testelor microbiologice. De exemplu, copiii infectați cu *Pseudomonas aeruginosa* pot avea o colonizare mixtă cu *Aspergillus*, iar prezența altor patogeni poate întârzia diagnosticul etiologic precis [16, 17,18].

Scopul: prezentarea unui caz clinic a unui copil cu fibroză chistică complicat cu aspergiloză bronhopulmonară alergică.

Material și metode: Sunt prezentate datele clinice ale pacientei, istoricul medical, rezultatele investigațiilor de laborator și imagistice (CT toracic, ecografie abdominală) efectuate în cadrul Institutului Mamei și Copilului. Investigația imagistică prin tomografie computerizată a fost realizată cu un tomograf Toshiba Aquilion Prime 80 în cadrul secției de Radiologie și Imagistică. Determinarea anticorpilor anti-*Aspergillus fumigatus* (IgM, IgG) a fost efectuată prin metoda ELISA, rezultatele fiind exprimate cantitativ în U/mL, cu prag de pozitivitate >15 U/mL.

Caz clinic: Pacienta sex feminin, vârsta de 16 ani, a fost internată la data de 24.09.2025 în secția Pneumologie în cadrul Institutul Mamei și Copilului cu acuzele la

internare: tuse productiva cu expectorații muco-purulente, periodic cu hemoptizie, slabiciuni generale, lipsa poftei de mâncare.

Anamneza bolii. De la începutul lunii septembrie 2025 copilul prezintă subfebrilitate maxim 37,4 C, tuse semiproductiva, chinuitoare, slabiciune generală. La data de 17 septembrie a prezentat un episod de hemoptizie cu sânge roșu aprins. În următoarele 3 zile s-au repetat episoadele de hemoptizie și la data de 24.09.25 mama împreună cu copilul s-au adresat la UPU IMC pentru evaluare și stabilirea tacticii de tratament.

Acuze la internare: subfebrilitate maxim 37,4 C, tuse semiproductiva, chinuitoare, slabiciune generală desaturări până la SpO₂ cu valori sub 90-92%. Din **istoricul bolii** se cunoaște, că copilul se află la supraveghere medicală cu diagnosticul de fibroza chistică, fiind diagnosticată la vârsta de 3 luni (Ex. genetic 2016: F508del/F508). Testul sudorii efectuat în Clinica “Emilian Coțaga” nr. I- 82,33 mmol/l; nr. II - 95,12 mmol/l. Elastaza în materii fecale mai jos 200μg/g. Din 2012 - la evidență la „Centrul Ambulator de Fibroză chistică și alte Maladii Rare” (IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Consultativ Specializat Integrat). Face frecvente tratamente în staționar pentru complicațiile severe (bronșectazii, infecții cronice cu germeni gram negativ polirezistenți). Urmează tratament ambulator zilnic inhalator (sol. NaCl 7%), cure de tobramicină, pulmozyme și terapie de substituție enzimatică cu Creon, acid ursodezoxicolic, vitamine liposolubile. Ultima prezentare la data de 31.07.2024.

Evaluarea dezvoltării fizice. Conform vârstei de 16 ani. Masa corporală 42 kg (P 1; Zscor -2,46) – nivel de dezvoltare scăzut. Talia – 168 cm (P 25-75, Z scor 0,2) – nivel de dezvoltare mediu. Conform metodei indicatorilor: IMC- 14,9 kg/m² (<1 P, -3.14 Zscor), IN- 0,62, IS- 0,98 în norma, IP- 0,62 indică malnutriție protein-calorică gr.I.

Statusul obiectiv: starea generală la momentul internării este gravă, condiționată de prezența tusei productive, chinuitoare, cu expectorații muco-purulentă, periodic cu striuri de sângegălbui, dispnee la efort fizic ușor, frecvența respirației 34 respirații/minut - tahipnee moderată cu participarea musculaturii auxiliare, pulsoximetria cu valori ale SpO₂ 90-92%. Poziția pacientului pe pat activă, copilul conștient, hipodinamic. Tegumentele palide, curate, fără erupții, buzele uscate, fisurate, angulită bilaterală, semne de hipocratism digital la falangele membrilor superioare și inferioare, prezența semnului Schamroth, țesutul adipos subcutanat subdezvoltat semnificativ, practic absent, dezvoltarea musculară slabă. Prezintă tiraj subcostal discret. Respirație nazală- ușor compromisă. Palpația- cutia toracică de forma cilindrică, forma astenică, ambele hemitoracele participă în actul respirației simetric. Percutor se determină sunet clar pulmonar pe întreaga arie pulmonară. Auscultativ respirație aspră, se determină raluri crepitante bilateral bazal, cu accent pe stânga. Zgomotele cardiace sunt ritmice, sonore. FCC 104 b/min, TA 124/89 mmHg. La palpare abdomenul moale, sensibil în epigastriu. Splina nu se palpează. Ficatul mărit cu 1 cm de la rebordul costal. Scaunul semiformat de 1 ori pe zi, pe tratamente cu fermenți pancreatici (Creon).

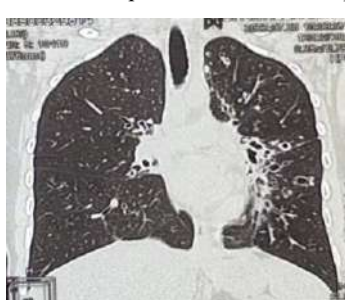
Explorări paraclinice.

Hemoleucograma (24.09.2025): Hb 122 g/l, leucocitoză ($11,21 \times 10^9/l$), neutrofilie (80%), VSH 42 mm/h. **Hemoleucograma** (06.10.2025): Hb 120 g/l, leucocite ($9,7 \times 10^9/l$), neutrofile (54 %), VSH 28 mm/h.

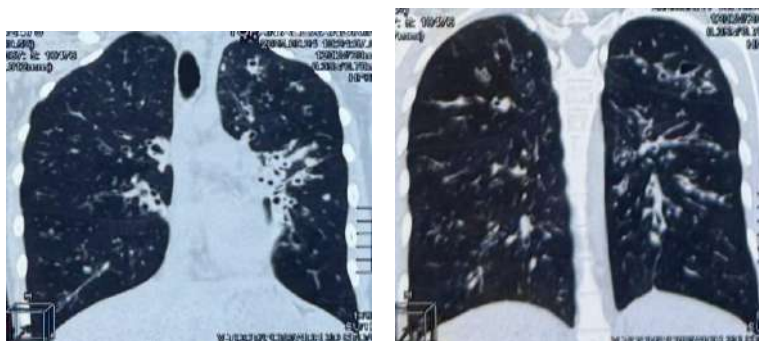
Investigație bacteriologică: secreții faringiene cu antibiogramă: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida glabrata* (iulie 2024); *Micete de mușcăi* și *Candida glabrata* (septembrie 2025).

Bronhospirimetria: 06.10.25 efectuată inițial: FVC – 50 %, FEV1- 41 %, PEF-93 %, FEV/FVC- 86 %, MEF 75- 44 %, MEF 50-25 %, MEF 25 – 16 % indică dereglări de ventilație pulmonară cu forma restrictivă gr. III. După administrare de bronhodilatatoare: FVC – 56 %, FEV1- 44 %, PEF- 108 %, FEV/FVC- 82 %, MEF 75- 51 %, MEF 50-24 %, MEF 25 – 17 %- dereglări de ventilație pulmonară cu forma restrictivă gr. II. Concluzie: În urma testului bronhodilatator cu Salbutamol, se evidențiază o ameliorare parțială a disfuncției ventilatorii restrictive, cu reducerea gradului de severitate de la gradul III la gradul II.

Tomografia computerizată din 20.07.2023 indică: Date imagistice CT sugestive pentru modificări bronho-pulmonare în cadrul fibrozei chistice în exacerbare. Arii fibroatelectatice în proiecția S5 pe dreapta și în S4,S5 pe stânga. Stenoza hepatică de grad moderat. Lipodistrofie avansată a pancreasului.



Tomografia computerizată din 24.09.2025: Date imagistice CT sugestive pe dreapta: dilatații bronșiectatice cilindrice și varicoase distribuite în proiecția S2, S4, S5 cu semne de depuneri de mucus în lumenul, arie fibroatelectatică subsegmentară în proiecția S5, cu vizualizarea bronhogramei aeriice; pe stânga: dilatații bronșiectatice cilindrice, varicoase și sacciforme distribuite în proiecția S1/2, S3, S4, S5, S6, S8 cu semne de depuneri de mucus în lumen, arii fibroatelectatice în proiecția S4 și S5, cu vizualizarea bronhogramei aeriice; îngroșare peribronhială difuză de grad moderat; unice aderente pleuro-pulmonare bazale bilaterale.



Examenul imunologic efectuat la data de 08.10.24: Ac IgG *Aspergillus fumigatus* – pozitiv. Ig E totală elevată (162,2 ; Normal <130 IU/ml. IgE anti *A. fumigatus*- 2,29 AU/ml considerat slab pozitiv (Pozitiv-0,70-3,50). *Aspergillus*- Antigen (Galactomannan)- *negativ*.

Evaluarea complex a cazului, incluzând manifestările clinic, modificările imagistice și markerii imunologici specifici, a permis întrunirea criteriilor de diagnostic pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică, propuse și publicate de grupul de lucru al Societății Internaționale de Micologie Umană și Animală (ISHAM) 2023, în urma căruia a fost confirmat diagnosticul: Fibroza chistica (mucoviscidoză), forma mixtă, evoluție severă. Bronșiectazii mixte bilateral, (cilindrice, varicoase si sacciforme distribuite în proiecția S1/2, S3, S4, S5, S6, S8 cu semne de depuneri de mucus în lumen, asociate cu semne de bronșiolita adiacenta; arii fibroatelectatice în proiecția S4 si S5,). Hemoragie pulmonară. Aspergiloză bronhopulmonară alergică. Infecție pulmonară cronică mixtă (Ps. aeruginosa, S. aureus), exacerbare. Insuficiență pancreatică exocrină evoluție severă. Hepatopatie colestatică asociată fibrozei chistice. Lipodistrofie avansată a pancreasului. Deficit ponderal sever.

Tratatamentul în cazul nostru a urmărit următoarele aspect:

1. Reducerea inflamației alergice a căilor aeriene
2. Prevenirea sau limitarea deteriorării funcției pulmonare
3. Reducerea încărcăturii fungice
4. Controlul exacerbărilor respiratorii
5. Normalizarea și îmbunătățirea markerilor imunologici și radiologici.

Tratamentul indicat în secția Pneumologie:

- Corticosteroizi sistemici: Solutie **Prednisolon** 0,5 mg/kg/zi (30 mg x 2 ori/zi)
- Terapia antifungică: **Itraconazol** 5 mg/kg/zi (100 mg x 2 ori)
- Antibioticoterapia solutie Meropenem 1,5 mg x 3 ori/zi
- Preparate hemostatice sol. Etamsilat 250 mg/2 ml, cite 2 ml x 3 ori/zi
- Comprimete Acetilcisteina 250 mg, câte 1 comprimat x 2 ori/zi per os.
- Capsule Creon 25000 UI, cite 15 capsule fracționat în timpul alimentației.
- Aerosol Flixotide 125 mg/d, câte 2 pufuri x 2 ori/zi.

Discuții. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) reprezintă o complicație imunologică importantă a fibrozei chistice, apărând ca rezultat al sensibilizării la *Aspergillus fumigatus* în contextul colonizării cronice a căilor aeriene. Particularitățile fiziopatologice ale fibrozei chistice, caracterizate prin clearance mucociliar deficitar și stagnarea secrețiilor vâscoase, favorizează persistența antigenelor fungice și expunerea prelungită a sistemului imun respirator. Această expunere determină activarea unui răspuns imun de tip Th2, cu producere crescută de IgE specifice, eozinofilie și inflamație bronșică cronică. În absența diagnosticului precoce, ABPA poate contribui semnificativ la accelerarea declinului funcției pulmonare și la progresia bronșiectaziilor deja existente la pacienții cu fibroză chistică. Cazul prezent ilustrează dificultatea diagnosticului diferențial între exacerbările infecțioase bacteriene și complicațiile fungice alergice, subliniind necesitatea monitorizării atente a markerilor imunologici și a modificărilor imagistice la acești pacienți.

Concluzii. Infecția cu *Aspergillus fumigatus* reprezintă o complicație severă la copiii cu fibroza chistică, iar identificarea precoce și tratamentul corect al acesteia sunt esențiale pentru prevenirea agravării bolii pulmonare. În ciuda progreselor în diagnostic și tratament, există multiple provocări legate de identificarea timpurie a infecției, datorită simptomatologiei nespecifice, limitărilor testelor diagnostice și coexistenței altor infecții. Abordările terapeutice trebuie să fie personalizate, iar cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea unor metode de diagnostic mai precise și mai rapide, precum și pe noi opțiuni de tratament care să răspundă eficient la infecțiile fungice persistente.

Bibliografie

1. Shteinberg, M.; Haq, I.J.; Polineni, D.; Davies, J.C. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2021, 397, 2195–2211. [CrossRef]
2. Zhao J, Yu W. Interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *PeerJ*. 2018 Nov 9;6:e5931. doi: 10.7717/peerj.5931.
3. Karen Keown, et al.. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *European Respiratory Review* 2020 29: 200011; DOI: 10.1183/16000617.0011-2020.
4. Efros D., Selevestru R., Rusu L., Buga N., Șciuca S. Impactul genotipului delF508/delF508 asupra evoluției fibrozei chistice cu debut precoce În: Culegerea de lucrări a Conferinței cu participare internațională consacrată 110 ani Academician Natalia Gheorghiu „Maladiile congenitale și afecțiunile chirurgicale la copii. Probleme.Perspective”, 2025, p.227-234.
5. Fainardi V, et al.. Clinical Impact of *Aspergillus fumigatus* in Children with Cystic Fibrosis. *Microorganisms*. 2022 Mar 29;10(4):739. doi: 10.3390/microorganisms10040739.
6. Balanetchi, L., Gudumac, E., Selevestru, R., Șciuca, S. Fibroza chistică–afectare multisistemică cu evaluări diagnostice complexe. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022, 64(1), 44-49.
7. T. Spencer Poore, Edith T. Zemanick Infection, Allergy and Inflammation: The Role of *Aspergillus fumigatus* in Cystic Fibrosis *Microorganisms* 2023, 11(8),2013; <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082013>
8. ECFSPR 2023 Highlights Report. CF in Europe Facts and Figures. European CF Society Patient Registry. Available online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/250129_PR_Highlights.pdf (accessed on 20 February 2025)
9. Nelea Buga, Ludmila Rusu, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca. Infecția cu *aspergillus fumigatus* la copiii cu fibroză chistică: factori de risc și provocări diagnostice. În: Culegerea de publicații a Conferinței cu participare internațională Copilul prematur–realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară 2024. Pag 106-109.
10. Earle, K.; Valero, C.; Conn, D.P.; Vere, G.; Cook, P.C.; Bromley, M.J.; Bowyer, P.; Gago, S. Pathogenicity and Virulence of *Aspergillus Fumigatus*. *Virulence* 2023, 14, 2172264. [CrossRef] [PubMed]

11. Emily Chesshyre, Eva Wooding, Emily Sey, Adilia Warris *Aspergillus* in Children and Young People with Cystic Fibrosis: A Narrative Review *J. Fungi* 2025, 11(3),210; <https://doi.org/10.3390/jof11030210>
12. Balanetchi L., Selevestru R., Cotorobai M., Rotaru-Cojocari D., Tomacinschi C., Barbova N., Gudumac E., Sciucă S. Impact of *Aspergillus fumigatus* infection on lung function in children with cystic fibrosis In.: European Respiratory Journal, 2021, Vol.58, Issue Suppl.65, Annual Congress European Respiratory Society, PP2154, p.259. ISSN 0903-1936
13. Karen Keown, et al.. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. European Respiratory Review 2020 29: 200011; DOI: 10.1183/16000617.0011-2020.
14. Fainardi V, et al.. Clinical Impact of *Aspergillus fumigatus* in Children with Cystic Fibrosis. Microorganisms. 2022 Mar 29;10(4):739. doi: 10.3390/microorganisms10040739.
15. Buga N., Balanetchi L., Dorosevici N., Ceban A., Marina A., Conica C., Lungu M., Selevestru R., Sciucă S. Infecțiile *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus* la copiii cu fibroză chistică. În: Culegere de publicații „Imunodeficiențele primare în Republica Moldova – succese și provocări”, Chișinău, 2023, p. 92-97. ISBN 978-9975-175-74-6
16. Sciucă S. Selevestru R., Balanetchi L., Tomacinschi C., Rotaru-Cojocari D. Clinical and atopic polymorphism in lung infection with *Aspergillus fumigatus* in children. In: *Allergy. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*. 2023, Vol. 78, Suppl.111,
17. Buga N., Selevestru R., Balanetchi L., Tomacinschi C., Șciucă S. Rolul infecției cu *Aspergillus fumigatus* la copii cu fibroză chistică. În: Articole și rezumate. *Congresul V al medicilor de familie din Republica Moldova cu participare internațională*. Chișinău, 2024, p.78-81
18. Buga N., Selevestru R., Șciucă S. Bronșiectazii și *Aspergillus*: dificultăți și perspective. În: Culegerea de publicații a Conferinței cu participare internațională „Actualități în pediatrie–abordări multidisciplinare în conduita medicală integrată a copilului”, 2024, p.79-82. ISBN 978-5-85748-062-5

SINDROM DE LOB MEDIU DIN ALERGOZE RESPIRATORII LA COPIL – CAZ CLINIC

*Selevestru Rodica¹, Slivca Ilinca^{1,2}, Cojocari Aurelia^{1,2}, Jecova Svetlana^{1,2},
Stasii Ecaterina¹, Șciuca Svetlana^{1,2}*

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Moldova

Rezumat

Introducere. Sindromul de lob mediu (SLM) reprezintă o entitate clinico-radiologică caracterizată prin atelectazia persistentă sau recurentă a lobului mediu drept. La copil, forma non-obstructivă este frecvent asociată cu inflamația cronică a căilor respiratorii, în special în contextul astmului bronșic alergic și al terenului atopic. Diagnosticul precoce este important pentru prevenirea remodelării bronșice și a complicațiilor pulmonare ireversibile.

Materiale și metode. A fost analizat un caz clinic de SLM non-obstructiv la o pacientă pediatrică cu astm bronșic alergic persistent necontrolat. Evaluarea a inclus analiza datelor anamnestice și clinice, investigații hematologice, imunologice și alergologice, determinarea imunoglobulinei E totale și specifice, precum și explorări imagistice prin radiografie toracică și tomografie computerizată. Diagnosticul a fost stabilit prin corelarea datelor clinice cu rezultatele investigațiilor paraclinice.

Rezultate. Pacienta a prezentat dermatită atopică în primul an de viață, urmată de episoade recurente de bronșite obstructive, wheezing și desaturări de oxigen până la 85%. Investigațiile alergologice au evidențiat sensibilizare la multiple alergene inhalatorii și alimentare, asociată cu eozinofilie periferică. La vârsta de 2 ani a fost diagnosticată cu astm bronșic alergic persistent, ulterior evoluând cu exacerbări frecvente și spitalizări repetate. Valorile imunoglobulinei E totale au rămas persistent crescute, atingând un maxim de 1000 UI/ml. De asemenea, au fost identificați anticorpi IgM pozitivi pentru *Aspergillus fumigatus*, susținând diagnosticul de aspergiloză bronhopulmonară alergică. În anul 2025–2026 simptomatologia respiratorie s-a agravat, cu tuse productivă predominant nocturnă și dispnee la eforturi minime. Tomografia computerizată toracică a evidențiat atelectazie totală a lobului mediu drept, fără bronșiectazii de tracțiune sau semne de obstrucție endobronșică, confirmând diagnosticul de sindrom de lob mediu non-obstructiv secundar inflamației cronice asociate astmului bronșic alergic necontrolat.

Concluzii. Sindromul de lob mediu non-obstructiv poate reprezenta o complicație a inflamației alergice cronice la copiii cu astm bronșic sever și teren atopic. Hiper-IgE-emia persistentă, sensibilizarea multiplă la alergeni și controlul insuficient al astmului constituie factori importanți implicați în dezvoltarea atelectaziei lobului mediu. Tomografia computerizată este metoda imagistică de elecție pentru confirmarea diagnosticului. Identificarea precoce a pacienților cu risc și optimizarea managementului astmului sunt esențiale pentru prevenirea remodelării pulmonare și a complicațiilor respiratorii pe termen lung.

Cuvinte-cheie: sindrom de lob mediu; astm bronșic; atopie; atelectazie.

Summary

MIDDLE LOBE SYNDROME IN ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN – CLINICAL CASE

Introduction. Middle Lobe Syndrome is a clinico-radiological entity defined by persistent or recurrent atelectasis of the right middle lobe. In children, the non-obstructive form is frequently associated with chronic airway inflammation, particularly in the context of allergic asthma and atopic predisposition. Early diagnosis is essential to prevent bronchial remodeling and irreversible pulmonary complications.

Materials and Methods. A clinical case of non-obstructive MLS was analyzed in a pediatric patient with uncontrolled persistent allergic asthma. The evaluation included a thorough review of anamnesis and clinical data, hematological, immunological, and allergological investigations of total and specific immunoglobulin E levels, and imaging studies by chest radiography and computed tomography. The diagnosis was established by correlating clinical findings with paraclinical results.

Results. The patient presented with atopic dermatitis during the first year of life, followed by recurrent episodes of obstructive bronchitis, wheezing, and oxygen desaturations as low as 85%. Allergological investigations revealed sensitization to multiple inhalant and food allergens, associated with peripheral eosinophilia. At the age of two years, she was diagnosed with persistent allergic asthma, with subsequent frequent exacerbations and repeated hospitalizations. Total immunoglobulin E levels remained persistently elevated, reaching a peak of 1000 IU/mL. Positive IgM antibodies against *Aspergillus fumigatus* were also detected, supporting the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. During 2025–2026, respiratory symptoms worsened, with predominantly nocturnal productive cough and dyspnea on minimal effort. Chest computed tomography revealed complete atelectasis of the right middle lobe, without traction bronchiectasis or signs of endobronchial obstruction, confirming the diagnosis of non-obstructive middle lobe syndrome secondary to chronic inflammation associated with uncontrolled allergic asthma.

Conclusions. Non-obstructive Middle Lobe Syndrome may represent a complication of chronic allergic inflammation in children with severe allergic asthma and atopic predisposition. Persistent elevated serum IgE levels, multiple allergen sensitization, and insufficient asthma control are important contributing factors in the development of middle lobe atelectasis. Computed tomography is the gold standard for confirming the diagnosis. Early identification of at-risk patients and optimization of asthma management are essential for preventing pulmonary remodeling and long-term respiratory complications.

Keywords: *middle lobe syndrome; asthma; atopy; atelectasis.*

INTRODUCERE

Sindromul de lob mediu (SLM) afectează predominant copiii și cel mai frecvent pe cei cu antecedente de astm sau atopie [1].

Epidemiologia MLS nu este bine înțeleasă, dar apare la copii și adulți de ambele sexe, atât în unitățile de îngrijire primară, cât și în cele terțiare [2].

La baza etiopatogeniei sindromului de lob mediu se află atelectazia. Aceasta reprezintă expansiunea incompletă a parenchimului pulmonar, ce conduce ulterior la hipoxie celulară și vasoconstricție pentru a evita tulburările de ventilare-perfuzie [3,4,5]. Cei mai defavorizați sunt pacienții cu astm, fibroza chistică și dischinezie ciliară primară, care pe lângă aceste particularități au la baza și componenta hipersecretorie de mucus, ce le agravează evoluția bolii prin inflamația căilor aeriene, modificarea lichidului periciliar, cu reducerea eficienței surfactantului și ulterior colabarea bronhului [6]. Această interacțiune între anatomia precară și inflamația severă creează un cerc vicios: inflamația duce la atelectazie, atelectazia favorizează retenția secrețiilor, iar secrețiile stagnante predispun la infecții bacteriene care, la rândul lor, auto-întrețin procesul inflamator. Nikolaos Priftis și colaboratorii au fost printre primii care au analizat rolul componentei alergice și al inflamației căilor aeriene la pacienții cu sindromul de lob mediu. Studiul lor a comparat 53 de copii cu acest sindrom cu două grupuri de control: unul format din copii cu astm și altul din copii fără astm ambele fără acest sindrom. Rezultatele au arătat că sensibilizarea la testele cutanate alergice nu era mai frecventă la copiii cu SLM decât la cei fără astm, dar era mai redusă decât la pacienții astmatici. În schimb, hiperreactivitatea bronșică la testul cu metacolină a fost observată mai des la copiii cu SLM comparativ cu ambele grupuri de control [7].

Scop: Analiza cazul unui copil cu sindrom de lob mediu apărut pe fondul unei alergoze respiratorii severe la copil.

MATERIAL ȘI METODE

Lucrarea prezintă un caz clinic de sindrom de lob mediu non-obstructiv la un copil cu astm bronșic alergic persistent sever necontrolat. Analiza cazului a fost realizată pe baza datelor anamnestice, clinice, de laborator și imagistice obținute din documentația medicală a pacientei pe parcursul monitorizării și al spitalizărilor repetate.

Investigațiile au inclus examinări hematologice, imunologice și alergologice, cu determinarea eozinofilelor, a imunoglobulinei E totale și specifice, precum și explorări imagistice prin radiografie toracică și tomografie computerizată. Diagnosticul a fost stabilit prin corelarea manifestărilor clinice cu rezultatele investigațiilor paraclinice.

Pentru fundamentarea teoretică a studiului a fost efectuată o analiză a literaturii de specialitate disponibile în bazele de date biomedicale PubMed, Google Scholar și în publicații științifice relevante din domeniul pneumologiei și alergologiei pediatrice.

REZULTATE

Din istoricul vieții este copil de la prima sarcină, fără particularități patologice, și prima naștere, spontană, la termenul de 40 de săptămâni de gestație. Greutatea la naștere a fost de 2600 grame, iar talia de 48 cm. Alimentat artificial de la naștere. Diversificarea de la 6 luni.

Copilul este vaccinat conform calendarului național de imunizare. Antecedentele heredocolaterale sunt marcate de prezența astmului bronșic la bunică și a miasteniei gravis la tată.

În primul an de viață evoluția a fost marcată de debutul dermatitei atopice. Ulterior, începând cu vârsta de aproximativ 8 luni, copilul a prezentat episoade recurente de bronșite obstructive, însoțite de dispnee expiratorie și wheezing, uneori în absența semnelor clinice de infecție respiratorie acută. Monitorizarea pulsoximetriei în timpul *wheezing*-ului înregistrează desaturări până la 85% ale oxigenului în timpul crizelor, sugerând o afectare ventilatorie semnificativă.

În anul 2022 vârsta de 1 an, evaluarea alergologică a demonstrat sensibilizare la mai mulți alergeni inhalatori și alimentari, inclusiv epiteliu de câine și iepure, mușegaiuri, hrișcă și muștar. S-a efectuat analiza la Imunoglobuline E specifice – alergeni inhalatori și alimentari (42 alergeni, *semiquantitativ*), prin metoda Immunoblot, test cantitativ (tabelul 1).

Tabelul 1. Testare alergologică prin IgE specific (metoda Immunoblot)

Epiteliu de pisică – e1	16.0	clasa 3	3.5–17.49	IU/mL
Epiteliu și blană de câine – e2	16.2	clasa 3	3.5–17.49	IU/mL
Sicomor – t11	0.9	clasa 2	0.7–3.49	IU/mL
Albuș de ou – f 1	0.6	clasa 1	0.35–0.69	IU/mL
Cazeină – f 78	0.5	clasa 1	0.35–0.69	IU/mL
Lapte de vacă – f 2	0.5	clasa 1	0.35–0.69	IU/mL

De asemenea apar valori majorate a eozinofilelor cu valoarea 8,9% (norma 0-5%).

În contextul sindromului bronhoobstructiv repetat pe parcursul unui an (antecedente de *wheezing* recurent), sensibilizarea la mai mulți alergeni respiratori, dermatita atopică în primul an de viață, confirmarea eozinofiliei în sângele periferic $\geq 4\%$, la vârsta de 2 ani a fost stabilit diagnosticul de astm bronșic. Evoluția afectării pulmonare a fost caracterizată prin exacerbări frecvente ale astmului bronșic, necesitând spitalizări repetate, dar și administrări repetate de antibioticoterapie.

Persistența și evoluția nefavorabilă a simptomatologiei respiratorii au impus extinderea investigațiilor paraclinice în vederea efectuării diagnosticului diferențial. În cadrul evaluării suplimentare s-au evidențiat markeri sugestivi în titre crescute pentru infecție cu *Aspergillus fumigatus* (IgM) și *Toxocara canis* (IgG), agenți posibil implicați la menținerea unui răspuns imun de tip alergic, caracterizat prin hiperreactivitate și valori semnificativ crescute ale IgE totale (până la 1000 UI/ml) (tabelul 2).

Investigațiile imunologice efectuate în cursul spitalizărilor au evidențiat valori crescute ale imunoglobulinei E totale, cu valori maxime în 2023, 1000.00· IU/ml (tabelul 2).

Tabelul 2 Valorile IgE anii la copil în diferite perioade de timp

Perioada	Valoarea Ig E (N < 70)
martie 2022 (sugar)	67.03 · IU/ml
martie 2023 (2 ani)	265.09 · IU/ml
octombrie 2023	566.46 · IU/ml
octombrie 2023	1000.00 · IU/ml
ianuarie 2024	615.00 · IU/ml
septembrie 2024	655.0 · IU/ml
decembrie 2024	812.0 · IU/ml
ianuarie 2025	585.3 · IU/ml
aprilie 2025	536.4 · IU/ml
iunie 2025	689.00 · IU/ml
decembrie 2025	344.2 · IU/ml
ianuarie 2026	509.4 · IU/ml

Clinic agravarea simptomatologiei respiratorii se complică cu tuse productivă și persistența dispneei la eforturi minime. Evoluția negativă a bolii în timp este marcată cu sindrom de condensare pulmonară recurent, predominant în lobul mediu drept asociat cu episoade de pleurezie exudativă fibrinoasă. Radiografia toracică a evidențiat inițial aspect de afectare în focar pe dreapta, dar controalele radiologice succesive au descris persistența modificărilor pneumonice în același focar pe dreapta, sugerând o rezoluție incompletă a procesului inflamator și necesitând investigații suplimentare pentru diagnosticul diferențial.

Examinarea imagistică prin tomografie computerizată a toracelui și mediastinului fără administrare de substanță de contrast a evidențiat modificări sugestive pentru afectare parenchimatooasă localizată la nivelul lobului mediu drept (figura 1).



Fig.1 Tomografia computerizata a cutiei toracece fara contrast

Atelectazie totală a lobului mediu pe dreapta, textural omogenă, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aerice, fără bronșiectazii de tracție.

La copil se dezvoltă sindromul de lob mediu non-obstructiv secundar inflamației cronice asociate astmului bronșic alergic persistent sever, necontrolat.

DISCUȚII

Cazul prezentat ilustrează o sindromul de lob mediu non-obstructiv dezvoltat pe fondul unei inflamații alergice cronice severe a căilor respiratorii la un copil cu teren atopic pronunțat. Particularitatea observației constă în asocierea dintre astmul bronșic alergic, persistent sever necontrolat, valorile persistent crescute ale imunoglobulinei E totale, sensibilizarea la mulți alergeni inhalatori și dezvoltarea unei atelectazii complete a lobului mediu drept, confirmată imagistic prin tomografie computerizată. Evoluția clinică a pacientei este compatibilă cu conceptul de „marș atopic”, descris în literatura de specialitate, caracterizat prin succesiunea dermatitei atopice în primul an de viață, urmată de dezvoltarea sensibilizării alergice, a rinitei alergice și ulterior a astmului bronșic. Prezența dermatitei atopice precoce, eozinofiliei periferice și a sensibilizării la alergeni inhalatori au constituit factori predictivi pentru dezvoltarea unui fenotip alergic sever, aspect confirmat ulterior prin evoluția bolii respiratorii.

Datele din literatură sugerează că sindromul de lob mediu la copil este frecvent asociat cu afecțiuni caracterizate prin inflamație cronică a căilor respiratorii, în special astmul bronșic. Priftis și colaboratorii au demonstrat că pacienții pediatrici cu SLM prezintă hiperreactivitate bronșică semnificativ mai accentuată comparativ atât cu copiii sănătoși, cât și cu cei diagnosticați cu astm bronșic fără afectare lobară. Autorii au concluzionat că inflamația persistentă și hiperreactivitatea bronșică reprezintă mecanisme patogenice majore în dezvoltarea formei non-obstructive a sindromului. Rezultatele acestui studiu sunt concordante cu observațiile din cazul nostru, unde exacerbările obstructive recurente și controlul insuficient al astmului au precedat apariția atelectaziei persistente.

Din punct de vedere fiziopatologic, dezvoltarea atelectaziei lobului mediu poate fi explicată prin interacțiunea dintre particularitățile anatomice ale bronhiei lobului mediu și procesul inflamator cronic. Bronhia lobului mediu este relativ îngustă, lungă și

prezintă un unghi de urgență nefavorabil, ceea ce facilitează retenția secrețiilor și compromiterea drenajului bronșic. În contextul astmului bronșic alergic, edemul mucoasei, hipersecreția de mucus și alterarea clearance-ului mucociliar contribuie suplimentar la obstrucția funcțională a căilor aeriene și la colabarea parenchimului pulmonar distal [4, 5].

Un element important al cazului îl reprezintă valorile persistent crescute ale IgE totale, care au atins un maxim de 1000 UI/ml. Nivelurile crescute ale IgE sunt considerate markeri ai inflamației de tip Th2 și au fost asociate în numeroase studii cu forme severe de astm bronșic, frecvență crescută a exacerbărilor și risc mai mare de remodelare a căilor respiratorii. Deși valorile IgE au fluctuat pe parcursul monitorizării, acestea au rămas constant peste limita superioară a normalului, sugerând persistența unui proces inflamator alergic activ.

De asemenea, prezența anticorpilor împotriva *Aspergillus fumigatus* și diagnosticul anterior de aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA) merită o atenție deosebită. Literatura descrie asocierea dintre ABPA, astmul bronșic sever și apariția atelectaziilor segmentare sau lobare, ca rezultat al impactării bronșice cu dopuri mucoase și al inflamației intense a căilor aeriene. Deși la examinarea tomografică nu au fost identificate bronșiectazii de tracțiune, caracteristice formelor avansate ale bolii, sensibilizarea la *Aspergillus* și valorile crescute ale IgE ar fi putut contribui la menținerea inflamației cronice și la apariția sindromului de lob mediu.

Tomografia computerizată toracică a avut un rol esențial în stabilirea diagnosticului. Identificarea unei atelectazii totale a lobului mediu drept, fără semne de compresie extrinsecă, fără formațiuni endobronșice și fără bronșiectazii asociate, susține diagnosticul de sindrom de lob mediu non-obstructiv. Aceste constatări sunt în concordanță cu datele publicate, conform cărora forma non-obstructivă este mai frecvent întâlnită la copii și este determinată predominant de inflamația cronică și disfuncția clearance-ului mucociliar [4, 5].

Diagnosticul diferențial în cazul prezentat a fost complex, având în vedere antecedentele de pneumonii recurente, pleurezie exudativă fibrinoasă, precum și prezența unor rezultate serologice pozitive pentru diferiți agenți infecțioși. Cu toate acestea, persistența modificărilor radiologice, lipsa rezoluției complete a simptomatologiei respiratorii și demonstrarea atelectaziei persistente prin tomografie computerizată au susținut caracterul cronic și predominant inflamator al procesului patologic.

Prin urmare, cazul prezent confirmă rolul major al inflamației alergice cronice și al controlului insuficient al astmului bronșic în patogeneza sindromului de lob mediu la copil.

Asocierea dintre terenul atopic sever, hiper-IgE-emia persistentă, sensibilizarea multiplă la alergeni și atelectazia lobului mediu susține ipoteza că mecanismele imunologice și inflamatorii joacă un rol determinant în dezvoltarea acestei patologii.

Recunoașterea precoce a factorilor de risc și optimizarea controlului bolii astmatice sunt esențiale pentru prevenirea remodelării pulmonare și a complicațiilor respiratorii pe termen lung.

CONCLUZII

- Sindromul de lob mediu non-obstructiv la copil apare, în majoritatea cazurilor, pe fondul unei inflamații alergice cronice a căilor respiratorii, fiind strâns asociat cu astmul bronșic persistent necontrolat.
- Terenul atopic al pacientei, evidențiat prin debut precoce al dermatitei atopice, sensibilizare la multiple alergene, eozinofilie periferică și nivel crescut al IgE totale, constituie un factor patogenetic major în dezvoltarea și menținerea inflamației de tip Th2.
- Persistența inflamației alergice determină hiperreactivitate bronșică și disfuncție a clearance-ului mucociliar, mecanisme care favorizează obstrucția funcțională a bronhiei lobului mediu și apariția atelectaziei.
- Tomografia computerizată toracică este investigația de elecție pentru confirmarea diagnosticului de sindrom de lob mediu, permițând evidențierea atelectaziei și excluderea cauzelor obstructive endobronșice sau compresive.
- Evoluția îndelungată a astmului bronșic necontrolat, cu exacerbări frecvente și inflamație persistentă, se asociază cu risc crescut de remodelare structurală pulmonară și dezvoltarea modificărilor atelectatice persistente.
- Identificarea precoce a pacienților cu fenotip atopic sever și controlul adecvat al astmului bronșic sunt esențiale pentru prevenirea progresiei către afectare pulmonară structurală și pentru îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Gudbjartsson T, Gudmundsson G. Middle lobe syndrome: a review of clinicopathological features, diagnosis and treatment. *Respiration* 2012;84:80–86
2. Graham EA, Burford TH, Mayer JH. Middle lobe syndrome. *Postgrad Med* 1948;4:29–34
3. D.G. Peroni, A.L. Boner Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management; *Paediatr Respir Rev*, 1 (2000), pp. 274-278
4. Șciuca S. Esențialul în pneumologia copilului. Chișinău, 2007, 272p. ISBN978-9975-923-89-7
5. Șciuca S., Petrovici V., Selevestru R., Neamțu L., Adam I., Balanetchi L., Tomacinschi C. Bronșiectaziile la copii. Chișinău, Tipografia Centrală, 2018, 360p.
6. Sekerel BE, Nakipoglu F. Middle lobe syndrome in children with asthma: review of 56 cases. *J Asthma* 2004
7. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Mermiri D, et al. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, and bronchoalveolar lavage eosinophils in persistent middle lobe syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:805–11

HEMANGIOMUL LARINGIAN PEDIATRIC: O CAPCANĂ DIAGNOSTICĂ ÎN FAȚA SIMPTOMELOR RESPIRATORII RECURENTE

*Corina Cebotari^{1,2}, Lucia Pîrțu^{1,2}, Veronica Eșanu², Iulia Rodoman², Olga
Ciuhrii^{1,2}, Eugenia Damaschin¹, Cristina Tomacinschii,
Șciuca Svetlana^{1,2}, Ina Palii^{1,2}*

*¹ Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae
Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Hemangiomul laringian este o tumoră vasculară benignă rară, dar cu potențial semnificativ de obstrucție a căilor aeriene la sugar, reprezentând o cauză importantă de morbiditate respiratorie. Manifestările clinice sunt adesea nespecifice și pot mima afecțiuni respiratorii frecvente ale sugarului, transformând hemangiomul laringian într-o veritabilă provocare diagnostică. Recunoașterea precoce a semnelor sugestive și evaluarea promptă a căilor aeriene sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe și asigurarea unui prognostic favorabil.

Materiale și metode. Prezentarea unui caz clinic de hemangiom laringian la un sugar în vârstă de 3 luni, investigat clinico-paraclinic și imagistic, cu evaluarea răspunsului la tratamentul cu propranolol.

Rezultate. Sugarul s-a prezentat cu simptomatologie respiratorie recurentă, caracterizată prin voce răgușită, dispnee progresivă, wheezing și tuse, reprezentând al treilea episod în primele două luni de viață. Evaluarea clinică a inclus examenul fizic complet, care a evidențiat prezența unui hemangiom la nivelul buzei inferioare, cu accentuarea dimensiunilor în perioadele de agravare respiratorie. La internare, pacientul prezenta tahipnee, stridor inspirator și tiraj intercostal, cu o saturație periferică a oxigenului de 96%. Protocolul diagnostic a inclus tomografie computerizată cervicală cu substanță de contrast, care a evidențiat hemangioame multiple localizate la nivelul buzei inferioare, bazei limbii și regiunii subglotice, asociate cu stenoză laringiană severă, estimată la aproximativ 70%. În contextul obstrucției semnificative a căilor aeriene, s-a inițiat tratament sistemic cu propranolol, administrat în regim de urgență, prin titrarea progresivă a dozei până la 3 mg/kg/24h. Pe durata terapiei au fost monitorizați parametrii clinici și paraclinici de siguranță, incluzând frecvența cardiacă, tensiunea arterială, valorile glicemiei și profilul lipidic. Reevaluarea clinică și imagistică efectuată la 6 luni de la inițierea tratamentului a evidențiat reducerea semnificativă a dimensiunilor leziunilor, cu diminuarea stenozei laringiene de la aproximativ 70% la 30%, asociată cu ameliorarea evidentă a simptomatologiei respiratorii. Având în vedere răspunsul favorabil, s-a recomandat continuarea tratamentului cu propranolol. La reevaluarea imagistică efectuată la 12 luni prin angio-RMN, nu s-au evidențiat semne

imagistice de persistență a hemangiomului. În contextul răspunsului terapeutic complet, s-a recomandat întreruperea progresivă a tratamentului, sub supraveghere medicală.

Concluzii. Hemangiomul laringian trebuie inclus în diagnosticul diferențial al sugarului cu simptome respiratorii recurente, în special în prezența leziunilor hemangiomatoase cutanate localizate la nivel cervico-facial. Inițierea promptă a terapiei cu propranolol a determinat o reducere semnificativă a gradului de stenoză laringiană și ameliorarea manifestărilor respiratorii, confirmând eficacitatea tratamentului. O abordare multidisciplinară și individualizarea managementului terapeutic rămân esențiale pentru prevenirea complicațiilor cu potențial vital și optimizarea prognosticului.

***Cuvinte-cheie:** hemangiom laringian, obstrucție căi aeriene, sugar, propranolol.*

PEDIATRIC LARYNGEAL HEMANGIOMA: A DIAGNOSTIC PITFALL IN THE SETTING OF RECURRENT RESPIRATORY SYMPTOMS

*Corina Cebotari^{1,2}, Lucia Pîrțu^{1,2}, Veronica Eșanu², Iulia Rodoman²,
Olga Ciuhrii^{1,2}, Eugenia Damaschin^{1,2}, Cristina Tomacinschi,
Svetlana Șciuca^{1,2}, Ina Palii^{1,2}*

¹ Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

² Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Laryngeal hemangioma is a rare benign vascular tumor with a significant potential to cause airway obstruction in infants and represents an important cause of respiratory morbidity. Clinical manifestations are often nonspecific and may mimic common respiratory disorders of infancy, making laryngeal hemangioma a true diagnostic challenge. Early recognition of suggestive clinical signs and prompt airway evaluation are essential for preventing severe complications and ensuring a favorable outcome.

Materials and Methods. We present the case of a 3-month-old infant with laryngeal hemangioma who underwent comprehensive clinical, paraclinical, and imaging investigations, with subsequent assessment of the response to propranolol therapy.

Results. The infant presented with recurrent respiratory symptoms, including hoarseness, progressive dyspnea, wheezing, and cough, representing the third episode within the first two months of life. Clinical evaluation, including a complete physical examination, revealed a hemangioma of the lower lip, which increased in size during periods of respiratory deterioration. Upon admission, the patient exhibited tachypnea,

inspiratory stridor, and intercostal retractions, with a peripheral oxygen saturation of 96%.

The diagnostic workup included contrast-enhanced cervical computed tomography, which demonstrated multiple hemangiomas involving the lower lip, the base of the tongue, and the subglottic region, associated with severe laryngeal stenosis estimated at approximately 70%. Given the significant airway obstruction, emergency systemic treatment with propranolol was initiated, with gradual dose titration up to 3 mg/kg/day.

During therapy, clinical and laboratory safety parameters were closely monitored, including heart rate, blood pressure, blood glucose levels, and lipid profile. Clinical and imaging reassessment performed six months after treatment initiation demonstrated a marked reduction in lesion size, with improvement of laryngeal stenosis from approximately 70% to 30%, accompanied by a significant resolution of respiratory symptoms.

In view of the favorable response, continuation of propranolol therapy was recommended. At the 12-month imaging follow-up performed by magnetic resonance angiography (MRA), no imaging evidence of persistent hemangioma was identified. Given the complete therapeutic response, gradual discontinuation of treatment under medical supervision was recommended.

Conclusions. Laryngeal hemangioma should be included in the differential diagnosis of infants presenting with recurrent respiratory symptoms, particularly in the presence of cervicofacial cutaneous hemangiomatous lesions. Early initiation of propranolol therapy resulted in a substantial reduction in the degree of laryngeal stenosis and significant improvement of respiratory manifestations, confirming the effectiveness of this treatment approach. A multidisciplinary strategy and individualized therapeutic management remain essential for preventing life-threatening complications and optimizing patient outcomes.

Keywords: *laryngeal hemangioma; airway obstruction; infant; propranolol.*

ANEVRISM SACCIFORM GIGANT DE AORTĂ ABDOMINALĂ LA UN COPIL DE 6 ANI: DE LA COLICI ABDOMINALE LA PROTEZĂ AORTO-ILIACĂ

Veronica Eșanu², Lucia Pîrțu^{1,2}, Valeriu Eșanu^{1,2}, Iulia Rodoman², Olga Ciuhrii^{1,2}, Corina Cebotari^{1,2}, Eugenia Damaschin¹, Ina Palii^{1,2}

¹ Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Aneurismul aortic abdominal la copil reprezintă o entitate extrem de rară, iar asocierea cu modificări aterosclerotice severe la vârsta pediatrică este excepțională. Prezentăm cazul unei paciente de 6 ani cu aneurism sacciform gigant de aortă abdominală, diagnosticat în contextul durerilor abdominale recurente, ulterior asociat cu hipertensiune arterială sistolică, obezitate severă, dislipidemie mixtă și profil trombotic particular.

Materiale și metode. A fost analizat retrospectiv parcursul clinic, imagistic, biologic și terapeutic al unei paciente de sex feminin, în vârstă de 6 ani, evaluată inițial pentru dureri abdominale colicative, greață și refuz inexplicabil al activităților fizice obișnuite. Investigațiile au inclus ecografie abdominală, angioCT cu reconstrucție 3D, evaluări imagistice postoperatorii, ecocardiografie Doppler color, monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale, analize biochimice, profil lipidic, explorări endocrine, evaluare genetică a riscului trombotic și cardiovascular, precum și examen histopatologic al peretelui aortic.

Rezultate. Ecografia abdominală a evidențiat dilatarea importantă a aortei abdominale, cu scoruri Z extreme, iar angioCT-ul a confirmat prezența unui aneurism sacciform gigant de aproximativ 4,5 cm, cu calcificări parietale. Pacienta a fost transferată la Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germania, pentru evaluare multidisciplinară și tratament chirurgical vascular specializat, beneficiind de implantarea unei proteze bifurcate din Dacron în formă de „Y”. Examenul histopatologic a confirmat modificări arteriosclerotice calcificate severe, compatibile cu aneurism aortic de etiologie aterosclerotică, fără semne de inflamație specifică sau malignitate.

La reevaluarea postoperatorie s-au constatat obezitate severă, profil lipidic aterogen, cu LDL-colesterol crescut, colesterol total și trigliceride majorate, precum și hipertensiune arterială sistolică izolată confirmată prin MAATA. Testarea genetică a evidențiat un profil trombotic și cardiovascular particular, cu prezența variantelor heterozigote la nivelul genelor ITGA2 și ITGB3, implicate în adeziunea și agregarea plachetară, fără evidențierea unor mutații trombofilice clasice majore. Aceste rezultate au susținut necesitatea interpretării hematologice specializate și a monitorizării individualizate a riscului trombotic.

Ecocardiografia a evidențiat cavități cardiace nedilate, funcție sistolică ventriculară stângă conservată și absența remodelării ventriculare stângi. Evaluarea Doppler vasculară a identificat stenoză la nivelul porțiunii proximale a protezei aortice, cu flux distal conservat. Sub tratament antihipertensiv combinat, incluzând sartan și beta-blocant β 1-selectiv, s-a observat ameliorarea progresivă a profilului tensional, cu reducerea indicelui hipertensiv sistolic și menținerea ritmului circadian fiziologic.

Concluzii. Cazul ilustrează o asociere rară între anevrism aortic abdominal aterosclerotic, obezitate severă, dislipidemie, hipertensiune arterială și profil genetic protrombotic particular la copil. Particularitatea majoră constă în confirmarea histopatologică a aterosclerozei severe la vârsta de 6 ani. Managementul eficient a necesitat colaborare multidisciplinară, intervenție chirurgicală vasculară complexă și monitorizare cardiologică, metabolică, imagistică și hematologică pe termen lung. Cazul subliniază importanța identificării timpurii a factorilor de risc cardiovascular la copil și a individualizării conduitei terapeutice în situațiile pediatrice rare și complexe.

Cuvinte-cheie: anevrism aortic abdominal; copil; ateroscleroză; hipertensiune arterială pediatrică; obezitate; dislipidemie; chirurgie vasculară; risc cardiovascular; profil trombotic.

GIANT SACCULAR ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM IN A 6-YEAR-OLD CHILD: FROM ABDOMINAL COLIC TO AORTO-ILIAC GRAFTING

Veronica Eșanu², Lucia Pîrțu^{1,2}, Valeriu Eșanu^{1,2}, Iulia Rodoman²,
Olga Ciuhrii^{1,2}, Corina Cebotari^{1,2}, Eugenia Damaschin¹, Ina Palii^{1,2}

¹ Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

² Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Abdominal aortic aneurysm in children is an extremely rare clinical entity, and its association with severe atherosclerotic changes at pediatric age is exceptional. We present the case of a 6-year-old girl with a giant saccular abdominal aortic aneurysm, diagnosed in the context of recurrent abdominal pain and subsequently associated with systolic arterial hypertension, severe obesity, mixed dyslipidemia, and a particular thrombotic profile.

Materials and methods. The clinical, imaging, biological, and therapeutic course of a 6-year-old female patient was retrospectively analyzed. The child was initially evaluated for colicky abdominal pain, nausea, and unexplained refusal to continue usual physical activities. The investigations included abdominal ultrasound, computed tomography angiography with 3D reconstruction, postoperative imaging assessments, color Doppler echocardiography, ambulatory blood pressure monitoring, biochemical

tests, lipid profile assessment, endocrine evaluation, genetic testing for thrombotic and cardiovascular risk, and histopathological examination of the aortic wall.

Results. Abdominal ultrasound revealed marked dilatation of the abdominal aorta, with extreme Z-scores, while computed tomography angiography confirmed a giant saccular aneurysm of approximately 4.5 cm, with parietal calcifications. The patient was transferred to Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany, for multidisciplinary assessment and specialized vascular surgical treatment, undergoing implantation of a bifurcated Dacron “Y” graft. Histopathological examination confirmed severe calcified arteriosclerotic changes, compatible with an abdominal aortic aneurysm of atherosclerotic etiology, without evidence of specific inflammation or malignancy.

During postoperative follow-up, severe obesity, an atherogenic lipid profile with increased LDL cholesterol, total cholesterol and triglycerides, and isolated systolic arterial hypertension confirmed by ambulatory blood pressure monitoring were identified. Genetic testing revealed a particular thrombotic and cardiovascular profile, with heterozygous variants in the ITGA2 and ITGB3 genes, involved in platelet adhesion and aggregation, without identification of major classical thrombophilic mutations. These findings supported the need for specialized hematological interpretation and individualized monitoring of thrombotic risk.

Echocardiography showed non-dilated cardiac chambers, preserved left ventricular systolic function, and no evidence of left ventricular remodeling. Vascular Doppler assessment identified stenosis in the proximal portion of the aortic graft, with preserved distal flow. Under combined antihypertensive therapy, including an angiotensin receptor blocker and a β 1-selective beta-blocker, progressive improvement of the blood pressure profile was observed, with reduction of the systolic hypertensive load and preservation of a physiological circadian rhythm.

Conclusions. This case illustrates a rare association between atherosclerotic abdominal aortic aneurysm, severe obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, and a particular prothrombotic genetic profile in a child. The major peculiarity of the case is the histopathological confirmation of severe atherosclerosis at the age of 6 years. Effective management required multidisciplinary collaboration, complex vascular surgery, and long-term cardiological, metabolic, imaging, and hematological monitoring. The case highlights the importance of early identification of cardiovascular risk factors in children and individualized therapeutic decision-making in rare and complex pediatric conditions.

Keywords: *abdominal aortic aneurysm; child; atherosclerosis; pediatric arterial hypertension; obesity; dyslipidemia; vascular surgery; cardiovascular risk; thrombotic profile.*

CÂND ECG-UL DEZVĂLUIE GENETICA: REPOLARIZARE VENTRICULARĂ PRELUNGITĂ SECUNDARĂ MUTAȚIEI SCN5A LA COPIL

Eugenia Damaschin¹, Lucia Pîrțu^{1,2}, Veronica Eșanu², Iulia Rodoman², Olga Ciuhrii^{1,2}, Corina Cebotari¹, Ina Palii^{1,2}

¹ Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Sindromul QT lung congenital (LQTS) reprezintă o canalopatie cardiacă ereditară caracterizată prin prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (ECG) și risc crescut de aritmii ventriculare maligne, inclusiv torsada târfurilor și moarte subită cardiacă. Prevalența este estimată la aproximativ 1:2000 nașteri vii, iar subtipurile LQT1–LQT3 reprezintă peste 90% din cazuri. LQT3 este determinat de mutații cu câștig de funcție în SCN5A, care codifică canalul de sodiu Na_v1.5. Aceste mutații produc defect de inactivare și generează un curent tardiv persistent de sodiu (I_{na}-late), responsabil de prelungirea potențialului de acțiune și a intervalului QT. Particular, evenimentele aritmice apar predominant în repaus sau somn, când tonusul adrenergic este scăzut.

Materiale și metode. Se prezintă cazul unei paciente de sex feminin, în vârstă de 5 ani, asimptomatică, evaluată într-un context de consult pre-terapeutic înaintea administrării unui antibiotic macrolidic pentru infecție urinară. Evaluarea clinică a inclus anamneză detaliată, examen fizic, electrocardiogramă standard în 12 derivații, monitorizare Holter ECG 24 ore, ecocardiografie transtoracică și testare genetică pentru canalopatii cardiace. A fost efectuat screening familial prin ECG și Holter la ambii părinți și la un frate mai mic.

Rezultate. Examenul clinic a evidențiat tahicardie sinusală persistentă și obezitate severă, cu indice de masă corporală peste percentila 99 pentru vârstă. ECG-ul standard a evidențiat tahicardie sinusală și prelungire marcată a intervalului QT, fără alternanță a undei T și fără episoade de tahicardie sau fibrilație ventriculară. Monitorizarea Holter ECG a evidențiat un QTc mediu de aproximativ 530 ms, cu prelungire persistentă independent de variațiile frecvenței cardiace, fără aritmii ventriculare maligne sau evenimente simptomatice. Ecocardiografia transtoracică a prezentat un cord cu structură normală, funcție biventriculară păstrată și absența cardiopatiilor congenitale. Testarea genetică a identificat o variantă heterozigotă patogenă SCN5A c.3995C>T (p.Pro1332Leu), confirmând diagnosticul de sindrom QT lung tip 3. Screeningul familial a evidențiat ECG și Holter normale la ambii părinți, iar fratele de 2 ani a fost negativ pentru varianta genetică familială. S-a inițiat tratament cu beta-blocant neselectiv (propranolol), cu titrarea dozei în funcție de vârstă, greutate, frecvența

cardiacă, tensiunea arterială și toleranța clinică, conform recomandărilor pentru populația pediatrică.

Concluzii. Mutația p.Pro1332Leu afectează inactivarea rapidă a canalului $\text{Na}_v1.5$, determinând apariția unui curent tardiv persistent de sodiu ($I_{\text{na-late}}$). Acesta prelungește faza de platou a potențialului de acțiune, întârzie repolarizarea ventriculară și duce la prelungirea intervalului QT pe ECG. Consecința este creșterea susceptibilității la postdepolarizări precoce, mai ales în condiții de bradicardie, cu risc de torsada vârfurilor, fibrilație ventriculară și moarte subită cardiacă. Dispersia transmurală a repolarizării contribuie suplimentar la substratul aritmogen. Managementul LQT3 este orientat de mecanismul molecular. Beta-blocantele rămân terapia de primă linie în sindromul QT lung, însă eficacitatea lor poate fi mai redusă în LQT3, deoarece evenimentele aritmice apar frecvent în repaus. Mexiletina, prin blocarea curentului tardiv de sodiu, poate reduce durata QTc. Sunt esențiale evitarea medicamentelor care prelungesc QT, corectarea dezechilibrelor electrolitice și monitorizarea riscului în funcție de QTc, episoade sincopale și istoricul familial. Implantarea unui defibrilator cardioverter este indicată în prevenție secundară după stop cardiac resuscitat sau tahicardie ventriculară susținută și poate fi luată în considerare la pacienții cu risc major, inclusiv QTc persistent >500 ms.

Cuvinte cheie: *Sindrom QT lung, LQT3, SCN5A, $\text{Na}_v1.5$, curent tardiv de sodiu, canalopatie cardiacă, aritmii ventriculare, moarte subită cardiacă.*

WHEN THE ECG REVEALS GENETICS: PROLONGED VENTRICULAR REPOLARIZATION SECONDARY TO AN SCN5A MUTATION IN A CHILD

Eugenia Damaschin¹, Lucia Pîrțu^{1,2}, Veronica Eșanu², Iulia Rodoman², Olga Ciuhrii^{1,2}, Corina Cebotari¹, Ina Palii^{1,2}

¹ Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

² Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Congenital Long QT Syndrome (LQTS) is an inherited cardiac channelopathy characterized by prolongation of the QT interval on the electrocardiogram (ECG) and an increased risk of malignant ventricular arrhythmias, including torsades de pointes and sudden cardiac death. Its prevalence is estimated at approximately 1 in 2,000 live births, with LQT1–LQT3 subtypes accounting for more than 90% of cases. LQT3 is caused by gain-of-function mutations in the SCN5A gene, which encodes the $\text{Na}_v1.5$ sodium channel. These mutations impair channel inactivation and generate a persistent late sodium current ($I_{\text{na-late}}$), responsible for prolongation of the action potential duration and QT interval. Notably, arrhythmic events occur predominantly at rest or during sleep, when adrenergic tone is low.

Materials and Methods. We present the case of a 5-year-old asymptomatic female patient evaluated during a pre-treatment assessment before administration of a macrolide antibiotic for a urinary tract infection. Clinical evaluation included detailed medical history, physical examination, standard 12-lead electrocardiography, 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography, and genetic testing for cardiac channelopathies. Family screening was performed using ECG and Holter monitoring in both parents and younger siblings.

Results. Clinical examination revealed persistent sinus tachycardia and severe obesity, with a body mass index above the 99th percentile for age. Standard ECG demonstrated sinus tachycardia and marked QT interval prolongation, without T-wave alternans and without episodes of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Holter ECG monitoring showed a mean corrected QT interval (QTc) of approximately 530 ms, with persistent prolongation independent of heart rate variations, and no malignant ventricular arrhythmias or symptomatic events. Transthoracic echocardiography revealed a structurally normal heart with preserved biventricular function and no evidence of congenital heart disease. Genetic testing identified a pathogenic heterozygous SCN5A c.3995C>T (p.Pro1332Leu) variant, confirming the diagnosis of Long QT Syndrome Type 3 (LQT3). Family screening demonstrated normal ECG and Holter findings in both parents, while the 2-year-old brother tested negative for the familial genetic variant. Treatment with a non-selective beta-blocker (propranolol) was initiated, with dose titration according to age, body weight, heart rate, blood pressure, and clinical tolerance, in accordance with pediatric recommendations.

Conclusions. The p.Pro1332Leu mutation affects the rapid inactivation of the Na_v1.5 channel, leading to the development of a persistent late sodium current (I_{na}-late). This prolongs the plateau phase of the cardiac action potential, delays ventricular repolarization, and results in QT interval prolongation on the ECG. The consequence is increased susceptibility to early afterdepolarizations, particularly under bradycardic conditions, with a risk of torsades de pointes, ventricular fibrillation, and sudden cardiac death. Transmural dispersion of repolarization further contributes to the arrhythmogenic substrate. Management of LQT3 is guided by its molecular mechanism. Beta-blockers remain the first-line therapy for Long QT Syndrome; however, their efficacy may be lower in LQT3 because arrhythmic events frequently occur at rest. Mexiletine, through blockade of the late sodium current, may reduce QTc duration. Avoidance of QT-prolonging medications, correction of electrolyte imbalances, and risk stratification based on QTc duration, syncopal episodes, and family history are essential. Implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is indicated for secondary prevention following resuscitated cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia and may also be considered in high-risk patients, including those with persistent QTc >500 ms.

Keywords: Long QT Syndrome, LQT3, SCN5A, Na_v1.5, late sodium current, cardiac channelopathy, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMARĂ LA COPIL: DE LA SEMNE CLINICE DISCRETE LA DIAGNOSTIC TARDIV CU IMPACT HEMODINAMIC MAJOR

Olga Ciuhrii^{1,2}, Lucia Pirțu^{1,2}, Veronica Eșanu¹, Iulia Rodoman², Corina Cebotari², Eugenia Damaschin², Ina Pali^{1,2}

¹ Secția Cardiologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova

² Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

Introducere: Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică la copil reprezintă o patologie rară, severă și progresivă, cu prognostic rezervat în absența diagnosticului precoce și a tratamentului specific. Manifestările clinice inițiale sunt frecvent nespecifice - astenie, fatigabilitate, dispnee la efort, palpitații sau episoade sincopale - ceea ce favorizează întârzierea diagnosticului și expunerea copilului la risc hemodinamic major.

Materiale și metode: A fost analizat un caz clinic de hipertensiune arterială pulmonară idiopatică la copil, pe baza datelor clinice, biologice, imagistice și funcționale. Evaluarea a inclus ECG, ecocardiografie Doppler color, RMN cardiac, CT toracic, NT-proBNP, testul de mers 6 minute și cateterism cardiac drept. Eficacitatea terapiei specifice a fost apreciată prin monitorizarea în dinamică a clasei funcționale OMS/NYHA, toleranței la efort, biomarkerilor cardiaci și parametrilor ecocardiografici.

Rezultate: Pacientul a prezentat de la vârsta fragedă manifestări clinice nespecifice, cu evoluție progresivă: artralgie, astenie, fatigabilitate, dispnee la efort fizic moderat, palpitații, episoade sincopale și paroxisme hipoxice. Inițial, tabloul clinic a fost interpretat în context de miocardită acută asociată cu tulburări de ritm, ulterior fiind ridicată suspiciunea de hipertensiune arterială pulmonară idiopatică. Evaluarea imagistică a evidențiat dilatarea ventriculului drept cu disfuncție sistolică globală ușoară, dilatarea severă a arterelor pulmonare și semne indirecte de presiune crescută în ventriculul drept. Ecocardiografic s-a obiectivat hipertensiune pulmonară severă, cu PSAP estimată la 80 mmHg, cu un nivel al NT-proBNP de 606 pg/ml. CT toracic a confirmat dilatarea sistemului arterial pulmonar, cu compresie discretă a bronhiilor principale stânga între artera pulmonară și aortă. Cateterismul cardiac drept a fost efectuat pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea conduitei terapeutice. După includerea pacientului în Programul Național al Bolilor Rare, a fost inițiat tratament specific combinat: antagonist al receptorilor de endotelină (Bosentan) și inhibitor de fosfodiesterază tip 5 (Sildenafil). La inițierea terapiei, copilul se afla în clasa funcțională OMS/NYHA III, cu distanța la testul de mers 6 minute de 326 m. Sub tratament, evoluția a fost favorabilă, cu ameliorarea clasei funcționale la OMS/NYHA II, creșterea distanței parcurse la 560 m după 3 luni și 594 m după 6 luni, concomitent cu reducerea NT-proBNP de la 606 pg/ml la 98 pg/ml, respectiv 82 pg/ml. Ecocardiografic, PSAP s-a redus până la valori compatibile cu hipertensiune pulmonară moderată, cu menținerea funcției sistolice a ventriculului stâng în limite normale.

Concluzii: Cazul prezentat subliniază importanța recunoașterii precoce a manifestărilor clinice nespecifice în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică la copil. Dispneea de efort, fatigabilitatea, palpitațiile și sincopa recurentă trebuie considerate semne de alarmă pentru afectare cardiovasculară severă. Confirmarea diagnosticului prin cateterism cardiac

drept și inițierea terapiei specifice combinate au determinat ameliorarea clasei funcționale, creșterea toleranței la efort și reducerea biomarkerilor de suprasolicitare cardiacă. Monitorizarea în dinamică și stratificarea riscului sunt esențiale pentru optimizarea conduitei terapeutice și a prognosticului.

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonară idiopatică, copil, diagnostic tardiv, Bosentan, Sildenafil, NT-proBNP, test de mers 6 minute

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN: FROM SUBTLE CLINICAL SIGNS TO DELAYED DIAGNOSIS WITH MAJOR HEMODYNAMIC IMPACT

Olga Ciuhrii^{1,2}, Lucia Pirțu^{1,2}, Veronica Eșanu¹, Iulia Rodoman², Corina Cebotari², Eugenia Damaschin², Ina Palii^{1,2}

¹ Cardiology Department, IMSP Institute of Mother and Child, Chișinău, Moldova

² Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction: Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children is a rare, severe, and progressive disease with an unfavorable prognosis in the absence of early diagnosis and disease-specific treatment. Initial clinical manifestations are often nonspecific, including asthenia, fatigability, exertional dyspnea, palpitations, or syncopal episodes, which may delay diagnosis and expose the child to major hemodynamic risk.

Materials and Methods: A clinical case of idiopathic pulmonary arterial hypertension in a child was analyzed based on clinical, biological, imaging, and functional data. The evaluation included ECG, color Doppler echocardiography, cardiac MRI, chest CT, NT-proBNP, the six-minute walk test, and right heart catheterization. The efficacy of specific therapy was assessed by dynamic monitoring of WHO/NYHA functional class, exercise tolerance, cardiac biomarkers, and echocardiographic parameters.

Results: The patient presented from early childhood with nonspecific but progressive manifestations: arthralgia, asthenia, fatigability, moderate exertional dyspnea, palpitations, syncopal episodes, and hypoxic paroxysms. Initially, the clinical picture was interpreted in the context of acute myocarditis associated with rhythm disturbances; subsequently, idiopathic pulmonary arterial hypertension was suspected. Imaging assessment revealed right ventricular dilatation with mild global systolic dysfunction, severe dilatation of the pulmonary arteries, and indirect signs of increased right ventricular pressure. Echocardiography documented severe pulmonary hypertension, with an estimated PASP of 80 mmHg, and NT-proBNP was 606 pg/ml. Chest CT confirmed dilatation of the pulmonary arterial system, with mild compression of the left main bronchus between the pulmonary artery and the aorta. Right heart catheterization was performed to confirm the diagnosis and guide therapeutic

management. After enrollment in the National Rare Diseases Program, combined disease-specific therapy was initiated: an endothelin receptor antagonist (Bosentan) and a phosphodiesterase type 5 inhibitor (Sildenafil). At treatment initiation, the child was in WHO/NYHA functional class III, with a six-minute walk distance of 326 m. Under treatment, the evolution was favorable, with improvement to WHO/NYHA functional class II, an increase in walking distance to 560 m after 3 months and 594 m after 6 months, along with a decrease in NT-proBNP from 606 pg/ml to 98 pg/ml and 82 pg/ml, respectively. Echocardiographically, PASP decreased to values compatible with moderate pulmonary hypertension, while left ventricular systolic function remained preserved.

Conclusions: This case highlights the importance of early recognition of nonspecific clinical manifestations in pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension. Exertional dyspnea, fatigability, palpitations, and recurrent syncope should be regarded as warning signs of severe cardiovascular involvement. Diagnostic confirmation by right heart catheterization and initiation of combined disease-specific therapy resulted in improved functional class, increased exercise tolerance, and reduced biomarkers of cardiac overload. Dynamic monitoring and risk stratification are essential for optimizing therapeutic management and prognosis.

Keywords: *idiopathic pulmonary hypertension, child, delayed diagnosis, Bosentan, Sildenafil, NT-proBNP, six-minute walk test.*

MANAGEMENTUL MULTIDISCIPLINAR AL UNUI NOU-NĂSCUT DIAGNOSTICAT CU SINDROMUL PIERRE MARIE-ROBINE

Victoria Anghel-Jarcutchi, Echipa de fante palatină,

medic pediatru, Centre Champlain, Montérégie-Centre, Canada, QC;

Hôpital Sainte-Justine, Canada.

Introducere. Sindromul Pierre Marie-Robine (secvența Pierre Robin) este o malformație cranio-facială congenitală caracterizată prin micrognatie, glossoptoză și frecvent fenta palatină. La nou-născut, aceste anomalii pot provoca obstrucție respiratorie și dificultăți de alimentație, riscând hipoxie, întârziere în creștere și tulburări ale dezvoltării vorbirii. Managementul multidisciplinar precoce este esențial pentru reducerea morbidității.

Materiale și metode: Bazat pe sinteza documentului furnizat, se descriu pașii evaluării și strategiile terapeutice: examen clinic neonatal complet, evaluări ORL și de somn (oximetrie, polisomnografie), teste genetice când este indicat, și evaluare nutrițională/ortofonică. Se analizează intervențiile non-invasive (poziționare, canulă nasofaringiană NPA, placa palatină de Tübingen — TPP, CPAP), procedurile chirurgicale (distracție mandibulară, aderență limbă-buze, traheotomie) și momentul palatoplastiei.

Rezultate: În majoritatea cazurilor izolate, manevrele non-invasive (poziționare laterală/ventral supravegheată, NPA, TPP) ameliorează obstrucția și permit creșterea ponderală; TPP este descris ca alternativ eficace la CPAP în centre specializate, reducând dependența de ventilație non-invazivă. În formele severe sau refractare, distracția mandibulară sau intervenții ale căilor aeriene pot fi necesare temporar. Palatoplastia se planifică după stabilizarea căilor aeriene și a statutului nutrițional; intervenția timpurie este posibilă dacă riscul respirator este controlat. Complicațiile raportate includ apnee postoperatorie, fistule palatine și tulburări otologice; prognosticul pe termen lung este favorabil în formele izolate, dar mai variabil în formele sindromice.

Concluzii: Managementul unui nou-născut cu Sindromul Pierre Marie-Robine trebuie să fie individualizat și coordonat de o echipă multidisciplinară (neonatologie, ORL, chirurgie maxilo-facială, genetică, nutriție, ortofonie, audiologie). Prioritatea este asigurarea căilor aeriene și a nutriției înainte de repararea palatală. Utilizarea tehnicilor non-invasive (ex. TPP) poate reduce necesitatea procedurilor agresive; monitorizarea și urmărirea ORL, ortofonică și ortodontică pe termen lung sunt obligatorii.

Cuvinte-cheie: Sindrom Pierre Robin; micrognatie; glossoptoză; management multidisciplinar; TPP.

MANAGEMENT MULTIDISCIPLINAIRE D'UN NOUVEAU-NÉ DIAGNOSTIQUÉ AVEC LE SYNDROME PIERRE MARIE-ROBINE

Victoria Anghel-Jarcutchi,

médecin pédiatre, Centre Champlain, Montérégie Centre, Canada, QC;

Équipe de fente palatine,

Hôpital Sainte-Justine, Canada.

Résumé:

Introduction — importance du sujet: La séquence de Pierre Robin associe micrognathie, glossoptose et souvent fente palatine, entraînant des risques d'obstruction respiratoire et de difficultés alimentaires chez le nouveau-né. Une prise en charge coordonnée précoce est cruciale pour prévenir hypoxie, retard de croissance et troubles de la parole.

Matériel et méthodes: Synthèse issue du document fourni : évaluation clinique néonatale, bilans ORL et du sommeil (oxymétrie, polysomnographie), tests génétiques si nécessaire, et bilan nutritionnel/orthophonique. Revue des options thérapeutiques : positionnement, canule nasopharyngée (NPA), plaque palatine de Tübingen (TPP), CPAP, distraction mandibulaire, adhérence langue-lèvre, trachéotomie, et planification de la palatoplastie.

Résultats: Les mesures non invasives (positionnement, NPA, TPP) résolvent souvent l'obstruction légère à modérée et favorisent la prise de poids ; le TPP est présenté comme une alternative efficace au CPAP dans certains centres, diminuant la dépendance à la ventilation. Les cas sévères peuvent nécessiter distraction mandibulaire ou interventions des voies aériennes. La palatoplastie doit être envisagée une fois la sécurité respiratoire et nutritionnelle assurée ; complications possibles : apnées postopératoires, fistules, troubles auditifs. Le pronostic est bon pour les formes isolées, plus variable si syndromique.

Conclusions: La prise en charge doit être individualisée et multidisciplinaire, priorisant la sécurité des voies respiratoires et la nutrition avant chirurgie palatine. Les solutions non invasives comme le TPP peuvent réduire le recours aux procédures majeures. Un suivi ORL, orthophonique et orthodontique à long terme est recommandé.

Mots-clés : séquence Pierre Robin; micrognathie; glossoptose; prise en charge multidisciplinaire; TPP.

INFECTIA CU BOCAVIRUSUL UMAN LA COPILUL CU IHTIOZĂ: ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE

**Muntean Ludmila², Tomacinschii Cristina^{1,2}, Selevestru Rodica¹, Sciuca Svetlana^{1,2}*

*¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testimiteanu”,
Departamentul Pediatrie*

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova, Chișinău

Rezumat

Infecția cu bocavirusul uman (*HBoV*) constituie o etiologie relevantă a infecțiilor respiratorii în populația pediatrică. Aceasta poate determina evoluții clinice prelungite și provocări diagnostice, în special la copiii cu patologii asociate complexe. Prezentăm cazul unui copil cu multiple comorbidități și antecedente patologice semnificative, la care diagnosticul de infecție cu bocavirusul uman a fost stabilit în contextul unui sindrom febril prelungit și al unui sindrom inflamator persistent. Din anamneză, copilul se considera bolnav de aproximativ 3 luni, cu paliditate marcată, apatie, diminuarea apetitului și subfebrilitate. Cu o săptămână înaintea internării a apărut tuse umedă, iar ulterior febră până la 38,6°C.

Investigațiile efectuate la nivel teritorial au evidențiat anemie severă (Hb 30g/L), motiv pentru care pacientul a fost transferat la instituție medicală de nivel terțiar. Diagnosticul etiologic a fost stabilit prin panel respirator multiplex, care a evidențiat infecția cu Bocavirus uman. Cazul prezent evidențiază necesitatea includerii metodelor moderne de diagnostic molecular în evaluarea copiilor cu comorbidități (ihtioză congenitală) și evoluție clinică atipică, în vederea identificării etiologiei infecțioase și optimizării conduitei terapeutice.

Cuvinte-cheie: *ihtioză congenitală, bocavirus uman, febră persistentă, copil, comorbidități.*

Summary

HUMAN BOCAVIRUS INFECTION IN A CHILD WITH ICHTHYOSIS: CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

**Muntean Ludmila², Tomacinschii Cristina^{1,2}, Selevestru Rodica¹,
Sciuca Svetlana^{1,2}*

*¹Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical
University*

*²Public Medical-Sanitary, Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of
Moldova*

Human bocavirus infection (*HBoV*) is a relevant cause of respiratory tract infections in the pediatric population. It may be associated with prolonged clinical courses and diagnostic challenges, particularly in children with complex underlying comorbidities. We present the case of a child with multiple comorbidities and significant medical history, in whom the diagnosis of human bocavirus infection was established in the setting of prolonged fever and a persistent inflammatory syndrome. According to the medical history, the child had been considered ill for approximately three months, presenting with marked pallor, apathy, decreased appetite, and low-grade fever. One week prior to admission, a productive cough developed, followed by fever reaching 38.6°C.

Initial investigations performed at a regional healthcare facility revealed severe anemia (hemoglobin 30g/L), prompting transfer to a tertiary care center. The etiological diagnosis was established using a multiplex respiratory panel, which detected human bocavirus infection. This case highlights the importance of incorporating modern molecular diagnostic methods into the evaluation of children with comorbidities (congenital ichthyosis) and atypical clinical evolution, facilitating accurate identification of the infectious etiology and optimization of therapeutic management.

Keywords: *congenital ichthyosis, human bocavirus, persistent fever, anemia, child, comorbidities.*

Actualitate

Ihtiozele congenitale sunt un grup de afecțiuni ale pielii, dar care pot afecta și organele interne. Majoritatea persoanelor dezvoltă o formă a bolii care are o cauză genetică, fiind moștenită de la părinți. În majoritatea cazurilor, aproape întreaga suprafață a corpului este acoperită cu scuame groase, iar funcția de barieră a stratului cornos este sever afectată ceea ce duce la inflamația pielii, rezultând eritem, prurit și durere [1,5].

Manifestările clinice ale ihtiozelor congenitale sunt severe și pun viața în pericol. Majoritatea pacienților (79,4%) prezintă scuame groase, cu aspect de plăci, ceea ce reprezintă o caracteristică afecțiunii [1]. Ectropionul și eclabiumul au fost, de asemenea,

manifestări frecvente, apărând în 80,9% și, respectiv, 79,4% din cazuri. Aceste caracteristici contribuie la o morbiditate semnificativă, în special din cauza funcției de barieră afectate, deshidratării și susceptibilității crescute la infecții [2,3].

Complicațiile respiratorii au fost documentate în 51,5% din cazuri, ceea ce poate fi atribuit bolii pulmonare restrictive secundare rigidității pielii și expansiunii toracice afectate. Literatura anterioară a descris detresă respiratorie similară la nou-născuții cu ihtioze congenitale, necesitând suport ventilator în majoritatea cazurilor [4]. În plus, sepsisul a fost observat la 13,2% dintre pacienți, evidențiind riscul ridicat de infecții sistemice din cauza integrității pielii compromise și a disreglării imune [5].

Secolul XXI a dus la descoperirea mai multor virusuri respiratorii noi și emergente, printre care se numără bocavirusurile umane (*HBoV*). *HBoV*-urile sunt virusuri descrise recent, aparținând genului *Bocaparvovirus* (familia *Parvoviridae*, subfamilia *Parvovirinae*), care cuprinde patru genotipuri (*HBoV*₁₋₄). *HBoV*₁ a fost identificat pentru prima dată în 2005 în aspirate nazofaringiene de la copii cu infecții ale tractului respirator (ITR) [6].

HBoV-urile sunt virusuri mici, neîncapsulate (~25 nm în diametru), cu simetrie capsidică icosaedrică $T = 1$ și un genom ssDNA liniar de aproximativ 5 kb lungime și sens negativ sau pozitiv, organizat în trei cadre de citire deschise [7]. Dintr-o perspectivă clinică, *HBoV*₁ este cel mai important dintre *HBoV*-uri și unul dintre cele mai frecvent detectate virusuri respiratorii, provocând infecții a tractului respirator superioare sau inferioare ușoare până la severe la copii (în principal între 6 luni și 5 ani) [8,9]. Pe lângă aceste limitări, am estimat o prevalență generală cumulată a *HBoV* de 9,57%. Această prevalență relativ ridicată este în concordanță cu studiile anterioare. Guido și colab. (2016) au estimat o prevalență globală a *HBoV* de 6,3% și, respectiv, 5,9% în infecțiile respiratorii și gastrointestinale [8,10,11,12].

Guido și colab. (2016) au estimat rata co-infecțiilor cu *HBoV* cu alte virusuri la 52,4% (infecții respiratorii) și 46,7% (infecții gastrointestinale), iar *HBoV* este de obicei al doilea sau al treilea virus cel mai frecvent detectat, după VSR și RhV [8,13].

Infecția cu *HBoV* este relativ frecventă la copiii internați în spital și ar trebui încorporată ca parte a panourilor de diagnostic standard, în special pentru copiii sub 5 ani. Această meta-analiză subliniază, de asemenea, importanța analizării prezenței acestui virus atât ca agent patogen singular, cât și în co-infecție cu alte virusuri și susține necesitatea unor cercetări suplimentare privind discriminarea dintre genotipuri și probele respiratorii și gastrointestinale [14].

Caz clinic. Pacientul băiat, în vârstă de 3 ani, este bolnav de aproximativ 3 luni (septembrie). Debutează maladia cu paliditate pronunțată, apatie, diminuarea poftei de mâncare, subfebrilitate. Dar părinții nu se adresează la medic și copilul nu primește tratament. După o săptămână de la debut apare tusea umedă, temperatură febrilă egală cu 38,6°C. Ftiziopneumologul constată prezența afectării bronhopulmonare prin examenul imagistic al cutiei toracice, cu recomandare de internare. În analiza generală de sânge hemoglobina (Hb) este egală cu 30g/l și trombocitopenie. Copilul în stare

gravă (apatic, cu temperatură crescută, inapetență) este internat de urgență în secție de reanimare și terapie intensivă în instituție medicală de nivel terțiar (imaginea 1).



Imaginea 1. Afectarea cutanată la copilul prezentat (prin acordul părinților).

Copil de la a V-a sarcină, a III-a naștere, cu anamneza eredocolaterală agravată (sarcina - I, 2001, fetiță cu ihtioză congenitală, decedată la vârsta de 2 luni; sarcina - II, 2006, baiat, cu ihtioză congenitală, viu; sarcina - III și sarcina - IV, anii 2007 și 2008 - avort spontan la 12 săptămâni de gestație; sarcina - V (actuală), 2022, băiat, naștere după 14 ani de infertilitate).

A fost diagnosticat la vârsta de 9 luni cu infecție *Mycobacterium tuberculosis* (complex tuberculos primar pe stânga), complicat ulterior cu atelectazie pe stânga și diseminatie bronhogenă bilaterală, BAAR pozitiv la microscopie și prin sistemul molecular GeneXpert (MBT - Rifampicin sensibil). A urmat tratament specific 6 luni.

La internare, pacientul prezenta tegumente uscate, hiperemiate, cu descumare lamelară generalizată, asociată cu zone de escoriații și mici hemoragii superficiale. Buzele erau uscate, iar examenul cavității bucale a evidențiat prezența dinților cariati și a incisivilor sever abrazați (măcinați). La auscultația pulmonară s-a constatat diminuarea bilaterală a murmurului vezicular, cu raluri crepitante în câmpul pulmonar stâng, predominant în regiunile medii și inferioare. Abdomenul era destins, sensibil difuz la palpare. Marginea inferioară a ficatului se palpa la 3 cm sub rebordul costal drept.

Investigațiile paraclinice au evidențiat anemie severă, cu un nivel al hemoglobinei de 42 g/L, precum și trombocitopenie ușoară ($110 \times 10^9/L$), cu tendință de ameliorare pe parcursul spitalizării. Dinamica parametrilor inflamatori a relevat creșterea progresivă a numărului de leucocite și a valorilor vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) (tabelul 1).

Investigațiile biochimice au evidențiat deficit de fier, exprimat prin valori scăzute ale fierului seric (6,40 ng/mL) și ale fierului seric (3,17 $\mu\text{mol/L}$). La examenul

bacteriologic (frotiu rino/faringe) a identificat prezența *Candida albicans* (10^3 UFC) și a *Staphylococcus aureus* (10^3 UFC), precum și a *Staphylococcus epidermidis* (10^4 UFC). Hemocultura a evidențiat dezvoltarea *Candida albicans* (10^3 UFC), iar cultura din leziunile cutanate a identificat *Staphylococcus aureus* (10^5 UFC).

Tabelul 1. Dinamica valorilor hemoleucogramei în timp a unui pacient cu infecție Bocavirus

Anul 2025	30.X	31.X	01.X I	04.XI	04.X I	13.X I	17.X I	20.X I
Hemoglobin a (g/l)	35	42	67	103	108	103	113	109
Eritrocite ($\times 10^{12}/l$)	1.80	2.30	3.16	4.37	4.60	3.60	3.50	4.52
Hematocrit	13	15.60	23.7	34.9	37.4	36.2	39.5	32.7
Leucocite ($\times 10^9/l$)		8.70	7.60	11.90	12.3 0	8.90	7.70	11.6 2
Neutrofile (%)	neseg m	13	3	6	8	6		
	segm	50.5	49.1	46.20	56.4 0	56.8 0	46.1 0	47.3 0
Limfocite (%)		30.90	47.3 0	42.50	36.8 0	36.4 0	43.6 0	42.8 0
Microcite		+++						
Anizocromie		hipocr omie +++						
Trombocite ($\times 10^9/l$)		110	90	70.00	175			
VSH (mm/h)		25	4	5	10	25	18	

Examenul radiologic toracic a relevat infiltrate pneumonice bilaterale, localizate în proiecția segmentelor S1, S2, S5 și S10, asociate cu cardiomegalie (indice cardiotoracic = 0,56) (figura 1). Modificările pulmonare au fost confirmate prin tomografie computerizată toracică (figura 2).

Confirmarea etiologică a infecției a fost realizată prin intermediul panelului respirator multiplex, care a identificat calitativ ADN-ul bocavirusului uman.



Figura 1. Evoluția aspectului radiologic toracic pe parcursul spitalizării.

Pacientul a beneficiat de consult multidisciplinar, fiind evaluat de medici hematolog, cardiolog și genetician. La recomandarea acestora, a fost efectuată investigația imunologică, care a evidențiat următoarele valori: imunoglobulina A (IgA) – 3,19 mg/mL, imunoglobulina G (IgG)– 16,5 mg/mL, imunoglobulina M (IgM)– 0,95 mg/mL, imunoglobulina E totală (IgE) – 34,8 mg/mL.

În vederea confirmării diagnosticului de ihtioză și a precizării formei genetice, au fost recoltate probe de sânge și urină pentru izolarea ADN-ului și efectuarea investigațiilor genetice, fiind suspectată o formă autozomal recesivă de ihtioză sau eritrodermie ihtioziformă congenitală.

Determinarea biomarkerilor cardiaci (valorile creatinkinazei (CPK) egale cu 36 U/L, CPK-MB - 32 U/L și troponine cardiace - 0,99 ng/mL, sugestive pentru afectarea nespecifică a miocardului, probabil în context de suprasolicitare hemodinamică și hipoxie). În cadrul evaluării cardiologice extinse.

Frecvența cardiacă crescută 151 bătăi/minut, cu ritm sinusal, deviație axială dreaptă, semne de hipertrofie de ventricul drept și atriu drept, precum și tulburări de repolarizare ventriculară la Electrocardiogramă.

Examenul ecocardiografic evidențiază dilatarea cavităților cardiace, cu afectarea funcției sistolice a ventriculului stâng, cu insuficiență grad ușor a valvelor aortice, mitrale, tricuspidale și pulmonare, cu hipertensiune pulmonară grad I-II.

Examele ecocardiografice anterioare constată o evoluție progresivă a afectării cardiace, inițial caracterizată prin hipertensiune pulmonară severă (PSAP 50–54 mmHg), cavități cardiace nedilate și funcție sistolică ventriculară stângă în limite normale, asociată cu defect septal atrial tip ostium secundum de 6 mm. Ulterior, în evoluție, s-a evidențiat dilatarea progresivă a cavităților drepte și persistența hipertensiunii pulmonare, cu semne de suprasolicitare a cordului drept.

Având în vedere tabloul clinic, evoluția cronică a modificărilor ecocardiografice, absența unui debut acut tipic și lipsa criteriilor ecografice specifice se exclude diagnosticul de lezare miocardică acută postinfecțioasă. Se analizează o cardiomiopatie secundară cu mecanism predominant hemodinamic și pulmonar.

Tomografia computerizată a cutiei toracice (*premium, high-performance multislice CT scanner*). Opacități alveolo-interstițiale bilaterale multifocale, cu arii de condensare și „ground-glass”, dilatarea trunchiului arterei pulmonare și a vaselor centrale, redistribuție vasculară. Date imagistice sugestive pentru infiltrație pneumonică bilaterală. Semne de hipertensiune pulmonară. Cardiomegalie (figura 2).

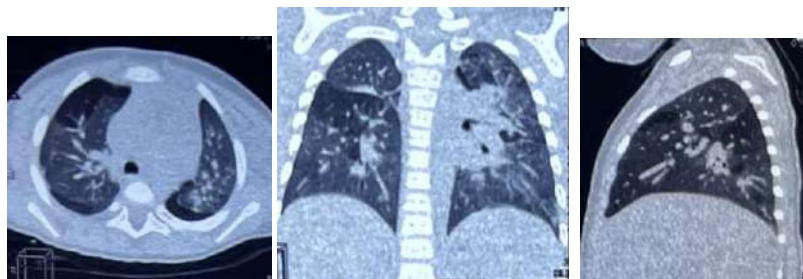


Figura 2. Tomografia computerizată a cutiei toracice (*Aquilion Prime 80*).

Cazul evidențiază o patologie multisistemică severă, cu afectare predominant respiratorie cu pneumonie bilaterală complicată, sechele posttuberculoase și insuficiență respiratorie cronică; cardiovasculară (cardiomiopatie dilatativă, hipertensiune pulmonară secundară, insuficiență cardiacă clasa NYHA/Ross II cu fracție de ejeție redusă) și hematologică (anemie carențială grad sever). Toate aceste modificări dobândite se dezvoltă pe un fon genetic alterat (ihtioză congenitală suprainfectată cu *Staphylococcus aureus*), precum și afectare stomatologică (carie dentară), sugerând un status general de vulnerabilitate biologică și susceptibilitate crescută la infecții severe și recurente. Evoluția este influențată de un teren imunocompromis, cu manifestări infecțioase multisistemice și evoluție complicată.

Tratamentul actual include terapie antibacteriană combinată, substituție cu fier, tratament sindromal cardiac, precum și monitorizare multidisciplinară (cardiologică prin ECG și ecocardiografie, pneumologică și infecțioasă), cu supraveghere clinică și paraclinică continuă.

Discuții. Cazul prezentat ilustrează evoluția severă a unei infecții cu bocavirus uman (*HBoV*) la un copil cu suspiciune de eritrodermie ihtioziformă congenitală, asociată cu anemie feriprivă severă, suprainfecții bacteriene și fungice, precum și afectare cardiacă secundară. Particularitatea cazului constă în asocierea unei infecții respiratorii virale cu o patologie genetică rară caracterizată prin alterarea barierei cutanate și susceptibilitate crescută la infecții. Ihtiozele congenitale reprezintă un grup heterogen de tulburări de keratinizare caracterizate prin afectarea structurii și funcției barierei epidermice. Alterarea integrității cutanate favorizează pierderea excesivă de apă, inflamația cronică și colonizarea cu microorganisme patogene, în special *Staphylococcus aureus*,

contribuind la apariția infecțiilor recurente și a complicațiilor sistemice [15]. În cazul pacientului nostru, izolarea *Staphylococcus aureus* din leziunile cutanate și prezența *Candida albicans* în hemocultură și exsudatul faringian susțin rolul disfuncției barierei cutanate ca poartă de intrare pentru agenți patogeni oportuniști. Deși valorile imunoglobulinelor s-au încadrat în limite acceptabile pentru vârstă, istoricul de infecții repetate și severitatea episodului actual sugerează existența unei vulnerabilități imunologice asociate bolii de bază. Pe lângă manifestările dermatologice, pacienții cu eritrodermie ihtioziformă congenitală pot prezenta frecvent complicații sistemice, inclusiv tulburări de creștere, infecții recurente și anomalii hematologice. În acest context, anemia poate fi multifactorială, fiind determinată de deficit nutrițional, inflamație cronică, pierderi proteice și, în unele cazuri, asociere cu deficit de fier. S-a demonstrat că inflamația cutanată cronică poate contribui la alterarea metabolismului fierului prin creșterea hepcidinei, ceea ce duce la scăderea disponibilității fierului funcțional și la agravarea anemiei [21]. Infecția cu bocavirus uman este recunoscută în prezent ca o cauză importantă a infecțiilor tractului respirator inferior la copilul mic. Manifestările clinice pot varia de la infecții respiratorii ușoare până la pneumonii severe care necesită spitalizare, oxigenoterapie sau îngrijiri în terapie intensivă. Vârsta sub 5 ani și prezența comorbidităților constituie factori de risc pentru evoluția severă a bolii. Confirmarea ADN-ului bocavirusului prin panel respirator multiplex, în asociere cu infiltratele pulmonare bilaterale evidențiate imagistic și sindromul inflamator prezent, susține implicarea acestui agent viral în tabloul clinic descris. Literatura de specialitate menționează frecvent asocierea infecției cu bocavirus cu pneumonie, bronșiolită, hipoxemie și modificări radiologice pulmonare extinse, caracteristici regăsite și în cazul prezentat [16]. Un element deosebit de important al cazului prezentat îl constituie anemia feriprivă severă, evidențiată prin valori extrem de reduse ale hemoglobinei (42 g/L), feritinei serice (6,40 ng/mL) și fierului seric (3,17 μ mol/L). Fierul este indispensabil pentru funcționarea normală a sistemului imun, fiind implicat în proliferarea și diferențierea limfocitelor T, activitatea fagocitară a neutrofililor și sinteza mediatorilor implicați în răspunsul inflamator. Deficitul de fier poate determina alterarea imunității celulare și umorale, favorizând apariția și evoluția severă a infecțiilor respiratorii [17].

Mai multe studii au demonstrat că anemia feriprivă reprezintă un factor de risc independent pentru infecțiile acute ale tractului respirator inferior la copil, fiind asociată cu o frecvență mai mare a pneumoniilor, cu durată prelungită a bolii și cu risc crescut de spitalizare [18,19]. În cazul pacientului nostru, prezența anemiei severe a constituit probabil un factor favorizant pentru evoluția nefavorabilă a infecției cu bocavirus uman, manifestată prin pneumonie bilaterală extinsă, sindrom inflamator persistent și necesitatea internării în secția de terapie intensivă. De asemenea, severitatea anemiei poate explica, cel puțin parțial, afectarea cardiovasculară constatată. Reducerea marcată a capacității de transport a oxigenului determină instalarea hipoxiei tisulare și creșterea compensatorie a debitului cardiac, mecanisme care, atunci când persistă, pot conduce la

dilatarea cavităților cardiace, cardiomegalie și insuficiență cardiacă cu debit crescut [17,20]. Astfel, cardiomegalia, cardiomiopatia secundară și insuficiența cardiacă identificate la pacientul prezentat au avut, cel mai probabil, o etiologie multifactorială, rezultată din interacțiunea dintre infecția respiratorie severă, răspunsul inflamator sistemic și anemia profundă. În ansamblu, cazul prezentat evidențiază interacțiunea complexă dintre o patologie genetică cutanată severă, un deficit hematologic major și o infecție virală respiratorie acută, rezultând într-o evoluție clinică severă și multisistemică. Ihtioza congenitală, prin alterarea barierei cutanate și predispoziția la colonizare microbiană, asociată cu anemia feriprivă profundă și compromiterea capacității de răspuns imun, a creat un context biologic favorabil pentru evoluția complicată a infecției cu bocavirus uman.

Infecția virală, deși frecvent autolimitată în populația pediatrică imunocompetentă, a determinat în acest caz afectare pulmonară bilaterală extinsă și răspuns inflamator sistemic important. Concomitent, anemia severă și hipoxia tisulară asociată au contribuit semnificativ la decompensarea cardiacă, evidențiind caracterul multifactorial al insuficienței cardiace secundare.

Acest caz subliniază importanța recunoașterii precoce a factorilor de risc individuali și a abordării multidisciplinare în managementul pacienților pediatrici cu comorbidități complexe, în vederea prevenirii complicațiilor severe și a îmbunătățirii prognosticului.

Concluzii

- Infecția cu bocavirus uman poate evolua sever la copilul mic atunci când este asociată cu factori de risc precum comorbidități genetice și deficite hematologice importante.
- Ihtioza congenitală, prin alterarea barierei cutanate și predispoziția la suprainfecții bacteriene și fungice, poate contribui indirect la agravarea statusului clinic general și la susceptibilitatea crescută la infecții sistemice.
- Anemia feriprivă severă reprezintă un factor major de risc pentru evoluție complicată, prin reducerea capacității de transport a oxigenului și afectarea răspunsului imun, favorizând atât severitatea infecției respiratorii, cât și complicațiile sistemice.
- Afectarea cardiacă secundară din acest caz este probabil multifactorială, fiind determinată de interacțiunea dintre hipoxia tisulară indusă de anemie, răspunsul inflamator sistemic și infecția respiratorie severă.
- Abordarea multidisciplinară (pediatrie, cardiologie, hematologie, genetică) este esențială în managementul pacienților cu patologii complexe pentru stabilirea rapidă a diagnosticului și inițierea tratamentului adecvat.
- Cazul subliniază necesitatea monitorizării precoce și continue a copiilor cu ihtioză congenitală, în vederea prevenirii complicațiilor infecțioase și sistemice severe.

BIBLIOGRAFIE

1. Al-Dabbagh J, Daabool R, Hatem R, Al-Soufi L. Harlequin ichthyosis: A case image from Syria. *Clin Case Reports*. 2022;10(10):8–10. doi: 10.1002/ccr3.6389.
2. Lainingwala AC, Gajula S, Fatima U, et al. A Unique Case of Harlequin Ichthyosis in the Tertiary Health Care System in a Rural Area. *Cureus*. 2023;15(8) doi: 10.7759/cureus.43342.
3. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al. Harlequin Ichthyosis. *Arch Dermatol*. 2011;147(6):681. doi: 10.1001/archdermatol.2011.9.
4. Scott CA, Rajpopat S, Di W-L. Harlequin ichthyosis: ABCA12 mutations underlie defective lipid transport, reduced protease regulation and skin-barrier dysfunction. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):281–288. doi: 10.1007/s00441-012-1474-9.
5. Tsvilika M, Kavvas D, Karachrysafi S, Sioga A, Papamitsou T. Management of Harlequin Ichthyosis: A Brief Review of the Recent Literature. *Children*. 2022;9(6):893. doi: 10.3390/children9060893.
6. Allander, T., Tammi, M. T., Eriksson, M., Bjerkner, A., Tiveljung-Lindell, A., & Andersson, B. (2005). Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(36), 12891–12896.
7. Guido, M., Tumolo, M. R., Verri, T., Romano, A., Serio, F., De Giorgi, M., De Donno, A., Bagordo, F., & Zizza, A. (2016). Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World Journal of Gastroenterology*, 22(39), 8684–8697.
8. Martin, E. T., Fairchok, M. P., Kuypers, J., Magaret, A., Zerr, D. M., Wald, A., & Englund, J. A. (2010). Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *Journal of Infectious Diseases*, 201(11), 1625–1632.
9. Qiu, J., Söderlund-Venermo, M., & Young, N. S. (2017). Human parvoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 43–113.
10. Bonzel, L., Tenenbaum, T., Schrotten, H., Schildgen, O., Schweitzer-Krantz, S., & Adams, O. (2008). Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(7), 589–594.
11. Christensen, A., Nordbø, S. A., Krokstad, S., Rognlien, A. G., & Døllner, H. (2010). Human bocavirus in children: Mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 49(3), 158–162.
12. Franz, A., Adams, O., Willems, R., Bonzel, L., Neuhausen, N., Schweizer-Krantz, S., Rugeberg, J. U., Willers, R., Henrich, B., Schrotten, H., & Tenenbaum, T. (2010). Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 48(4), 239–245.
13. Polo D, Lema A, Gándara E, Romalde JL. Prevalence of human bocavirus infections in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis*. 2022;69(5):2451–2461. doi:10.1111/tbed.14233
14. V. Oji et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorv@ze 2009 *J. Am. Acad. Dermatol.* (2010)
15. Gutiérrez-Cerrajero C, Hernández-Martín A, et al. Ichthyosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9:5. doi:10.1038/s41572-022-00412-3.
16. Madison KC. Barrier function of the skin: “La Raison d’Être” of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):231–241.
17. Oppenheimer SJ. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections. *J Infect*. 2014;69 Suppl 1:S23–S27. doi:10.1016/j.jinf.2014.08.007.
18. Behairy OG, Mohammad OI, Elshaer OS. Iron-deficiency anemia as a risk factor for acute lower respiratory tract infections in children younger than 5 years. *Egypt J Bronchol*. 2018;12(4):352-357. doi:10.4103/ejb.ejb_67_17.
19. Sonia SF, Haque MF, Sultana A, Parvin R, Afroze S. Iron deficiency anemia and respiratory tract infection in children: a review. *Bangladesh J Child Health*. 2020;44(1):27-33.

UTILIZAREA TEHNOLOGIILOR NOVATORII METAGENOMICE ȘI ANALIZA MICROBIOTEI GASTRICE ÎN GASTRODUODENITA CRONICĂ LA COPII

Tatiana Raba¹, Olga Burduniuc², Svetlana Colac²

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica
Moldova

²Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Populația microbiană gastrică la copiii sănătoși, din cauza mediului acid, este prezentată de puține specii bacteriene, predominante fiind 2 încrengături: *Bacteroidetes* (germeni gram-negativi, anaerobi așa ca *Prevotella*, *Bacteroides fragilis*) și *Firmicutes* (germeni gram-pozitivi *Bacillus spp.*, *Bacillus stercoris*, *Ruminococcus*, *Clostridium* și *Lactobacillus*). Colonizarea fiziologică a tractului digestiv la copii începe *in utero* și continuă în primii ani de viață, modulând expresia genelor epitelului pentru toleranță imunologică, contribuind la maturizarea sistemului imun. Printre factorii de risc care pot induce disbioza gastrică și intestinală la copii sunt alimentația artificială și cea dezechilibrată, deficitul de fibre și prebiotice, tratamentele hiposecretorii și antibacteriene abuzive. Cercetările microbiologice constată că în stomac pot fi prezenți microbi specifici cavității bucale, tractului respirator sau intestinului datorită refluxului duodeno-gastral. Pediatrii gastroenterologi atrag o atenție deosebită prezenței bacteriei *Helicobacter pylori* în afecțiunile cronice gastrice. Astăzi nu există dovezi științifice certe ale perturbării microbiotei gastrice la copiii cu gastroduodenite cronice. Scopul acestei cercetări a fost de a studia componența microbilor gastrici în gastroduodenitele cronice la copii, confirmate endoscopic și histologic, inclusiv cu testare la *Helicobacter pylori*, pentru a conștientiza legătura patogenetică cu procesul cronic inflamator.

Materiale și metode: studiul dat a fost axat pe cercetarea microbiotei gastrice în țesutul epitelial prelevat în timpul gastroscopiei diagnostice la 7 copii cu vârsta între 7-18 ani. Diagnosticul a fost confirmat în baza examenului clinic și de laborator complex, criteriilor histopatologice Sydney și testarea *H. pylori* prin tehnica testului ureazic în țesutul epitelial prelevat. Cercetarea microbiotei gastrice a fost realizată în Laboratorul Național de Referință în secvențiere prin utilizarea Tehnologiei ILUMINA și secvențierea metagenomică bacteriană.

Rezultate: În 16% din cazuri în țesutul gastric a fost depistat *Streptococcus pyogenes*, cunoscut și ca *Streptococul beta-hemolitic de grup A*, care în mod normal nu este o bacterie care colonizează stomacul. Prezența acestui germeni are o semnificație de o infecție secundară, cu contaminare din zona gâtului. În 6% din cazuri a fost determinate *Bacillus spp.*, care ar putea proveni din alimente alterate. Majoritatea speciilor sunt inofensive, iar în unele cazuri acestea pot cauza inflamție la nivel gastric și intestinal. În 5% din cazuri a fost decelată bacteria anaerobă *Prevotella*, care descompune fibrele vegetale din alimente, la pacienții care consumă multe vegetale și

fibre și sunt prezente în cantități mai mari. La 4,4% din pacienți a fost decelată *Lactiplantibacillus* spp. (*Lactobacillus*), care colonizează în mod normal intestinul. Prezența bacteriilor date în mediul gastric confirmă o bună rezistență a acestora în sucul gastric al pacienților examinați, producând acid lactic care diminuează pH-ul gastric, astfel reducând inflamația, menținând echilibrul florei gastro-intestinale. În 2,4% din cazuri a fost depistată *Salmonella enterica*, care provine din alimente contaminate. Supraviețuirea ei la nivel gastric și călătoria ei prin intestine provoacă inflamație și induce salmoneloza. Din momentul contaminării și până la apariția primelor semne clinice pot trece de la 6 ore până la 6 zile, acestea fiind exprimate prin crampe abdominale, diaree apoasă, febră, deshidratare. Într-o pondere de 0,4-0,6% au fost depistate *Streptococcus oralis*, *Alveoprevotela* sp și *Streptococcus* cu specii ne identificate, care supraviețuiesc în stomacul copiilor în caz de hipoclorhidrie sau tranzit accelerat, semnalând dezechilibrul microbiotei gastrice și având proveniență din cavitatea bucală. Nici într-un caz nu a fost confirmată prezența *H. pylori*.

Concluzii: acest studiu este unul preliminar, cu utilizarea tehnologiilor diagnostice novatorii, prin utilizarea tehnicii de metagenomică microbiană, cu toate că este realizată pe un eșantion insuficient de mic, oferă dovezi privind mecanismele posibile ale inflamației cronice în gastroduodenitele cronice *non-Helicobacter pylori* la copii. Toate acestea necesită o interpretare cu acuratețe, în contextul istoricului medical, tratamentelor anterioare antibacteriene și antiacide, urmate de studii extinse la copii.

Cuvinte-cheie: microbiotă, gastrită, duodenită, copii

METAGENOMIC TECHNOLOGIES AND GASTRIC MICROBIOTA ANALYSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

Tatiana Raba¹, Olga Burduniuc², Svetlana Colac²

¹Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

²National Agency for Public Health, Chișinău, Republic of Moldova

Background: The acidic gastric environment in healthy children supports a low-diversity microbial community predominantly represented by members of the phyla *Bacteroidetes* (including *Prevotella* spp. and *Bacteroides fragilis*) and *Firmicutes* (including *Bacillus* spp., *Bacillus stercoris*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, and *Lactobacillus* species). Gastrointestinal microbial colonization is believed to begin during the intrauterine period and continues throughout infancy and early childhood, contributing to immune system maturation and the development of immunological tolerance. Factors such as formula feeding, unbalanced dietary habits, low intake of dietary fiber and prebiotics, and excessive use of antimicrobial and acid-suppressive therapies may contribute to gastric and intestinal dysbiosis. Microorganisms originating from the oral microbiota, respiratory tract, or intestine may be detected within the stomach, particularly in the presence of duodenogastric reflux. Although *Helicobacter pylori* remains the principal bacterial pathogen associated with chronic gastric disorders,

evidence regarding alterations of the gastric microbiota in children with chronic gastroduodenitis remains limited. This study aimed to characterize the gastric microbial composition in children with endoscopically and histopathologically confirmed chronic gastroduodenitis, including assessment of *H. pylori* infection, and to explore its potential association with chronic inflammation.

Materials and Methods: Gastric microbiota analysis was performed on epithelial tissue samples obtained during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy from seven children aged 7–18 years. The diagnosis of chronic gastroduodenitis was established based on comprehensive clinical and laboratory evaluation, histopathological assessment according to the Sydney classification, and *H. pylori* testing using the rapid urease test. Gastric microbiota profiling was conducted at the National Reference Laboratory for Genomic Sequencing of the National Agency for Public Health using next-generation sequencing (NGS; Illumina platform) and bacterial 16S rRNA metagenomic sequencing.

Results: Relative abundance analysis revealed a heterogeneous gastric microbial composition. *Streptococcus pyogenes* (Group A β -hemolytic streptococcus), which is not typically regarded as a constituent of the normal gastric microbiota, accounted for 16% of the identified bacterial taxa, suggesting possible secondary colonization from the upper respiratory tract. *Bacillus* spp. represented 6% of the detected microbial community. *Prevotella* spp., anaerobic bacteria involved in the degradation of plant-derived polysaccharides and dietary fiber, accounted for 5% of the identified taxa. *Lactiplantibacillus* spp. (formerly classified within the genus *Lactobacillus*) represented 4.4% of the gastric microbiota composition and may contribute to microbial homeostasis through lactic acid production. Members of the family *Enterobacteriaceae* accounted for 2.4% of the identified bacterial taxa and may contribute to intestinal mucosal inflammation. Low-abundance taxa, including *Streptococcus oralis*, *Alloprevotella* spp., and unidentified *Streptococcus* species, each represented 0.4–0.6% of the detected microbial community. These microorganisms are commonly associated with the oral microbiota and may reflect alterations in gastric microbial ecology. Notably, *Helicobacter pylori* was not detected in any of the analyzed samples.

Conclusions: This preliminary study demonstrates the applicability of bacterial 16S rRNA metagenomic sequencing as an innovative diagnostic approach for characterizing gastric microbiota composition in children with chronic gastroduodenitis. Despite the limited sample size, the findings support a potential role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of non-*Helicobacter pylori* chronic gastroduodenitis. Larger studies are required to further elucidate the contribution of gastric microbiota alterations to chronic gastroduodenal inflammation in pediatric patients.

Keywords: gastric microbiota, chronic gastroduodenitis, children, metagenomics, 16S rRNA sequencing, dysbiosis.

PREDICȚIA PROGNOTICULUI ÎN CHIRURGIA REFLUXULUI VEZICO-URETERAL LA COPII

*Roller Victor^{1,2,3}, Fălceanu Valeria^{1,2}, Bernic Jana^{1,2,3},
Băluțel Tatiana¹, Bezu Patricia¹*

*¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie
pediatrică „Natalia Gheorghiu”, ³Laboratorul Infecții Chirurgicale la copii*

PREDICTION OF PROGNOSIS IN SURGERY FOR VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN

Abstract

Introduction. Vesicoureteral reflux (VUR) is a pathological condition characterized by disruption of the normal urinary flow, resulting in the retrograde passage of urine from the urinary bladder into one or both ureters during micturition and/or passive bladder filling. This phenomenon is primarily caused by structural abnormalities of the trigonal musculature or the intramural ureter, but it may also result from dysfunction of the ureterovesical junction. Primary VUR occurs in children in the absence of lower urinary tract obstruction or neurogenic bladder dysfunction. Therefore, vesicoureteral reflux in children is considered a congenital anomaly characterized by the retrograde flow of urine toward the kidneys, exerting a detrimental effect on the renal parenchyma. Urinary tract infection is frequently associated with VUR, creating a vicious cycle in which infection both promotes and perpetuates reflux.

Materials and Methods. This study consists of a review of the literature concerning vesicoureteral reflux in children. Data from the national clinical protocol, scientific articles, and peer-reviewed publications focusing on the epidemiology, classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prognosis of VUR were analyzed.

Results. The reviewed literature indicates that vesicoureteral reflux is identified in 29–50% of children presenting with febrile urinary tract infections. The severity of VUR represents one of the most important factors influencing postoperative outcomes and prognosis.

Conclusions. The prognosis of surgical treatment for vesicoureteral reflux in children is influenced by a complex combination of anatomical, functional, and imaging-related factors. The grade of reflux, the extent of renal parenchymal damage, differential renal function, the presence of bladder and bowel dysfunction, and the anatomical characteristics of the urinary tract are the principal predictors of postoperative outcomes. Current trends are directed toward the development of individualized predictive models that facilitate the selection of the most appropriate therapeutic strategy for each patient and contribute to the prevention of long-term renal complications.

Keywords: vesicoureteral reflux, prognosis, children.

Rezumatul

Introducere Refluxul vezico-ureteral este un fenomen patologic ce se manifestă prin perturbarea circulației normale a urinei. Are loc trecerea retrogradă a conținutului vezical în ureter uni sau bilateral atât în timpul micțiunii cât și cursul umplerii pasive a vezicii urinare. Acest fenomen are ca factor cauzal o anomalie structurală a mușchiului trigonal sau a ureterului intramural. Dar poate avea loc și ca urmare dereglării funcției joncțiunii ureterovezicale. De menționat, că refluxul vezico-ureteral primar apare la copii în absența oricărui obstrucția aparatului urinar inferior sau a unei tulburări neurologice vezicale. Deci refluxul vezico-ureteral la copii este o anomalie congenitală, caracterizată prin fluxul retrograd al urinei spre rinichi, prezentând o acțiune nocivă asupra parenchimului renal. Infecția este constant asociată refluxului pe care-l favorizează și care-l întreține, într-un cerc vicios.

Material și metode. Studiul include reviwul literaturii de specialitate cu referire la refluxul vezico-ureteral la copii. Au fost evaluate datele protocolului clinic național, articole științifice, publicații științifice axate pe epidemiologia, clasificarea, manifestările clinice, diagnosticul, tratamentul și prognosticul refluxului vezico-ureteral.

Rezultate. Literatura analizată pune în evidență că refluxul vezico-ureteral este depistat la 29-50 % dintre copiii cu infecții urinare febrile. Severitatea refluxului vezico-ureteral reprezintă unul din principalii factori implicați în prognosticul postoperator.

Concluzii.

Prognosticul în chirurgia refluxului vezico-ureteral la copii este influențat de o combinație complexă de factori anatomici, funcționali și imagistici. Gradul refluxului, afectarea parenchimului renal, funcția renală diferențială, prezența disfuncției vezico-intestinale și caracteristicile anatomice ale tractului urinar reprezintă principalii predictorii ai rezultatelor postoperatorii. Tendința actuală este orientată către dezvoltarea unor modele predictive individualizate care să permită alegerea celei mai potrivite strategii terapeutice pentru fiecare pacient și să contribuie la prevenirea complicațiilor renale pe termen lung.

Cuvinte-cheie: *reflux vezico-ureteral, prognostic, copii*

Introducere.

Refluxul vezico-ureteral (RVU) reprezintă una dintre cele mai frecvente anomalii congenitale ale tractului urinar la copil și constituie o cauză importantă de infecții urinare recurente și afectare renală permanentă. Deși numeroși pacienți prezintă rezoluția spontană a refluxului odată cu maturizarea joncțiunii uretero-vezicale, o parte dintre copii necesită tratament chirurgical pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung [1-3]. În ultimii ani, interesul cercetărilor s-a concentrat asupra identificării factorilor care influențează rezultatele postoperatorii și permit estimarea prognosticului individual al pacientului [2]. În prezent, succesul tratamentului nu mai este definit exclusiv prin dispariția refluxului la investigațiile imagistice, ci și prin reducerea

incidenței infecțiilor urinare febrile, prevenirea apariției de noi cicatrici renale, conservarea funcției renale și îmbunătățirea calității vieții [4, 10,14].

Severitatea refluxului reprezintă unul dintre principalii factori implicați în prognosticul postoperator. Numeroase studii publicate în ultimii ani au demonstrat că pacienții cu reflux de grad înalt prezintă un risc mai mare de persistență a refluxului după tratamentul endoscopic și o probabilitate crescută de dezvoltare a complicațiilor renale [5, 6]. Deși tehnicile moderne de reimplantare ureterală oferă rate foarte ridicate de succes indiferent de gradul refluxului, severitatea bolii rămâne un indicator important al evoluției pe termen lung. În formele severe, modificările anatomice ale ureterului și ale joncțiunii uretero-vezicale sunt mai pronunțate, ceea ce poate influența atât alegerea metodei terapeutice, cât și rezultatele finale [1, 4, 14].

Material și metode. Studiul include reviu literaturii de specialitate cu referire la refluxul vezico-ureteral la copii. Au fost analizate examenele protocolului clinic național, articole științifice, publicații științifice axate pe epidemiologia, clasificarea, manifestările clinice, diagnosticul, tratamentul și prognosticul refluxului vezico-ureteral.

Rezultate. Un rol esențial în evaluarea prognosticului îl are starea funcțională și morfologică a rinichilor înainte de intervenția chirurgicală. Prezența cicatricilor renale constituie unul dintre cei mai importanți predictori ai evoluției nefavorabile. Leziunile parenchimatoase identificate prin scintigrafie renală cu DMSA reflectă afectarea ireversibilă produsă de infecțiile urinare repetate și de expunerea prelungită la reflux [2, 3, 4]. Studiile recente au arătat că extinderea cicatricilor renale se corelează direct cu riscul de hipertensiune arterială, proteinurie și deteriorare progresivă a funcției renale în perioada adolescenței și la vârsta adultă. Din acest motiv, evaluarea afectării renale preoperatorii reprezintă o etapă fundamentală în stratificarea riscului și în estimarea prognosticului pe termen lung.

Funcția renală diferențială este un alt parametru utilizat frecvent pentru aprecierea prognosticului. Reducerea funcției unui rinichi sub anumite valori este asociată cu o probabilitate mai mare de afectare renală permanentă și poate influența rezultatele terapeutice. În ultimii ani, cercetările au evidențiat faptul că funcția renală diferențială redusă reprezintă un predictor independent al persistenței refluxului după tratamentul endoscopic și al evoluției nefavorabile pe termen lung.

Disfuncția vezico-intestinală ocupă un loc central în evaluarea prognosticului modern al refluxului vezico-ureteral. Tulburările de golire vezicală, hiperactivitatea detrusoriana, incontinența urinară și constipația cronică modifică dinamica normală a tractului urinar inferior și favorizează apariția infecțiilor urinare recurente. Literatura publicată în ultimii ani demonstrează că pacienții cu disfuncție vezico-intestinală netratată prezintă rate mai reduse de succes după tratamentul endoscopic și un risc crescut de persistență a simptomatologiei după intervenția chirurgicală. În consecință, ghidurile actuale recomandă evaluarea sistematică și tratarea acestor tulburări înaintea efectuării procedurilor chirurgicale [5, 6. 17].

Vârsta pacientului influențează, de asemenea, prognosticul postoperator. Copiii diagnosticați și tratați precoce beneficiază de protecție împotriva apariției de noi cicatrici renale, însă sugarii cu reflux sever și displazie renală congenitală prezintă adesea un prognostic mai rezervat [7, 8]. În schimb, la copiii mai mari și adolescenți, maturizarea tractului urinar inferior și reducerea frecvenței tulburărilor funcționale contribuie la obținerea unor rezultate terapeutice mai bune. Relația dintre vârstă și prognostic este complexă și trebuie interpretată în contextul celorlalți factori de risc asociați [9, 10].

Progresele imagisticii pediatrice au permis identificarea unor parametri noi cu valoare predictivă. Diametrul ureteral, gradul dilatației pielocaliceale și diferite rapoarte anatomice măsurate ecografic au demonstrat utilitate în estimarea probabilității de succes a tratamentului. În special, raportul diametrului ureteral (Ureteral Diameter Ratio – UDR) a fost propus ca marker obiectiv pentru evaluarea severității bolii și pentru anticiparea rezultatelor postoperatorii [11, 12, 13]. Valori crescute ale acestui indicator sunt asociate cu un risc mai mare de persistență a refluxului și cu o probabilitate redusă de succes după injectarea endoscopică.

Tratamentul endoscopic prin injectarea subureterală a agenților de volumizare reprezintă una dintre cele mai utilizate metode minim invazive în managementul refluxului vezico-ureteral pediatric. Succesul acestei proceduri depinde de o serie de factori anatomici și funcționali [14, 15]. Pacienții cu reflux de grad redus sau moderat, fără dilatație ureterală importantă și fără afectare renală semnificativă prezintă cele mai bune rezultate. În schimb, refluxul bilateral sever, modificările anatomice complexe și funcția renală compromisă sunt asociate cu o probabilitate mai mare de eșec și necesitatea reintervenției [16].

Reimplantarea ureterală rămâne metoda terapeutică cu cele mai ridicate rate de succes pe termen lung. Dezvoltarea tehnicilor laparoscopice și robotice a permis reducerea traumatismului operator și scurtarea perioadei de recuperare, menținând în același timp eficiența procedurii [12]. Prognosticul după reimplantarea ureterală este excelent în majoritatea cazurilor, însă prezența cicatricilor renale extensive, a disfuncției vezicale severe și a malformațiilor asociate poate influența negativ evoluția pacientului [15, 19].

Una dintre cele mai importante direcții de dezvoltare din ultimii ani este utilizarea inteligenței artificiale și a algoritmilor de învățare automată pentru predicția prognosticului [14]. Aceste modele integrează informații clinice, imagistice și funcționale pentru a estima probabilitatea succesului terapeutic și riscul de deteriorare renală. Primele studii publicate au demonstrat o capacitate promițătoare de identificare a pacienților cu risc crescut, sugerând că aceste instrumente ar putea deveni parte integrantă a procesului decizional în viitorul apropiat [16, 17, 18].

Concluzii. În chirurgia refluxului vezico-ureteral la copii prognosticul este influențat de o combinație complexă de factori anatomici, funcționali și imagistici. Gradul refluxului, afectarea parenchimului renal, funcția renală diferențială, prezența disfuncției vezico-intestinale și caracteristicile anatomice ale tractului urinar reprezintă principalii

predictori ai rezultatelor postoperatorii. Tendința actuală este orientată către dezvoltarea unor modele predictive individualizate care să permită alegerea celei mai potrivite strategii terapeutice pentru fiecare pacient și să contribuie la prevenirea complicațiilor renale pe termen lung.

Bibliografie:

1. Campbell-Walsh-Wein Urology. Elsevier; 2024.
2. European Association of Urology. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Vesicoureteral Reflux. 2024.
3. American Urological Association. Vesicoureteral Reflux Guideline Update. 2024.
4. Press B, Germany R, Kirsch A. Evolving Approaches to Pediatric Vesicoureteral Reflux: Diagnostic Innovations, Risk Stratification, and Treatment Trends. Medical Research Archives. 2025;13(2):1–18.
5. Yılmaz İÖ, et al. Predictors of Reflux Persistence After Endoscopic Treatment in Children with Vesicoureteral Reflux. Scientific Reports. 2024;14:62449.
6. Su D, et al. Risk Factors Associated with New Renal Scarring in Pediatric Vesicoureteral Reflux. Scientific Reports. 2024;14:52161.
7. Mattoo TK. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux in Children. Pediatric Nephrology. 2022;37(11):2561–2573.
8. Läckgren G, et al. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over 20 Years? Frontiers in Pediatrics. 2021;9:650326.
9. Peters CA, et al. Vesicoureteral Reflux in Children: Current Concepts and Future Perspectives. Journal of Pediatric Urology. 2023;19(6):721–730.
10. Hazır B, et al. Quality of Life Following Surgical Management of Vesicoureteral Reflux in Children. Journal of Urological Surgery. 2025;12(1):45–53.
11. Tafazoli N, et al. Machine Learning-Based Prediction Models in Pediatric Vesicoureteral Reflux. Scientific Reports. 2025;15:92847.
12. Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB. Vesicoureteral Reflux. StatPearls Publishing. Updated 2024.
13. Tekgül S, Dogan HS, Kocvara R, et al. European Society for Paediatric Urology Recommendations for Vesicoureteral Reflux Management. European Urology Open Science. 2024.
14. Routh JC, et al. Contemporary Surgical Outcomes in Pediatric Vesicoureteral Reflux. Urologic Clinics of North America. 2023;50(3):401–416.
15. Zhang X, et al. Robotic-Assisted Ureteral Reimplantation in Children: Outcomes and Prognostic Factors. Journal of Pediatric Surgery. 2025;60(4):845–852.
16. Ciuntu A., Beniș S., Gavriluta V., Bernic J., Băluțel T., Postolache S. Evoluția refluxului vezico-ureteral spre Boala Cronică Renală. În: Materialele Conferinței: managementul interdisciplinar al copilului. Chișinău, Conferința științifică națională cu participare internațională biennială. Chișinău- Sibiu, 2022, ediția a 5-a, pp. 132-136.
17. Roller, V. Refluxul vezico-ureteral la copil. Conducător științific: Bernic J. În: Culegere de rezumate la Conferința științifică anuală Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță. Chișinău, 19-21 octombrie 2022, p. 459. ISSN 2345-1467.
18. Gudumac E., Curajos B., Bernic J., Roller V. Și al. Protocol Clinic Național. Refluxul vezico-ureteral la copii. 2023, 33 p.
19. Sîrghi, A., Roller, V., Ciuntu, A., Celac, V., Petrovici, V., Curajos, A., Revenco, A., Zamisnii, I., Bernic, J. Congenital anomaly of ureters in children. The 8th Congres on Urology, Dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova with International Participation „New Horizons in Urology”, abstract, Chisinau, Republic of Moldova, June 7-9, 2023, p. 378. Print: ISSN 1584-9244. ISSN- L 1584-9244. Online: ISSN 2558-815X.

HERNIA PARADUODENALĂ STÂNGĂ O ANOMALIE CONGENITALĂ RARĂ. PREZENTARE DE CAZ.

Iu . Nepaliuc^{1,2}, V. Mihalciian², E. Gheras², N.Sipitca^{1,2}

¹*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică "Natalia Gheorghiu",
USMF "Nicolae Testițanu".*

²*IMSP Spitalul Municipal Clinic "V.Ignatenco", Chisinau, Moldova*

Rezumat

Hernia paraduodenală prezintă o patologie rară care apare în rezultatul anomaliei de rotației a intestinului mijlociu în timpul embriogenezei. Ca rezultat, intestinul subțire se strangulează într-un sac al mezenterului posterior al colonului transvers. Ca rezultat poate avea loc modificări trofice și perforația segmentului intestinal strangulat cu pericol de viață a pacientului. Diagnosticul este dificil, frecvent se confundă cu alte cauze ale sindromului algic abdominal. Prezentăm un pacient de sex masculin în vârstă de 14 de ani cu dureri abdominale recurente internat cu clinica de ocluzie intestinală mecanică. În timpul intervenției chirurgicale a fost diagnosticată hernie paraduodenală, care a fost redusă chirurgical, fără complicații ulterioară.

Cuvinte cheie: *Hernie paraduodenală, intestin subțire, dureri abdominale recurente, intervenție chirurgicală.*

Summary

LEFT PARADUODEANAL HERNIA A RARE CONGENITAL ANOMALY. CASE PRESENTATION.

Paraduodenal hernia is a rare pathology that occurs as a result of the anomaly of rotation of the midgut during embryogenesis. As a result, the small intestine is strangulated in a sac of the posterior mesentery of the transverse colon. As a result, trophic changes and perforation of the strangulated intestinal segment can occur with a threat to the patient's life. Diagnosis is difficult, it is often confused with other causes of abdominal pain syndrome. We present a 14-year-old male patient with recurrent abdominal pain admitted to the clinic of mechanical intestinal occlusion. During surgery, a paraduodenal hernia was diagnosed, which was surgically reduced, without subsequent complications.

Keywords: Paraduodenal hernia, small intestine, recurrent abdominal pain, surgery.

Introducere.

Herniile interne prezintă o patologie chirurgicală rară care poate provoca obstrucție acută a intestinului la copii de diferită vârstă. Herniile interne cauzează 1% din obstrucțiile intestinale (1).

Există mai multe tipuri de hernii interne congenitale. Există hernia interne pericecală, foramen Winslow, transmezenterică, perivesicală și omentală. Cel mai

frecvent tip de hernie internă este hernia paraduodenală, reprezentând 30-50% din cazuri. Este mai frecventă la sexul masculin decât la fete, cu o incidență 3:1.

Herniile paraduodenale poate fi stângă (75%) sau dreaptă (25%) și apare din cauza modificărilor rotației intestinului sau fuziunii deficitare a pliurilor mezenterice în timpul embriogenezei.(2,3).

Necâtând sunt de natură congenitale, decurg asimptomatic. La debut se pot manifesta prin greșuri, vome și dureri abdominale intermitente sau semne de obstrucție intestinală intermitentă din cauza obstrucției parțiale a intestinului, ceea ce face diagnosticul să fie dificil. Complicațiile care duc la diagnosticul ocluziv apar după vârsta 5 ani de viață (2).

Riscul de a dezvolta obstrucție intestinală sau perforație este de 50% pe parcursul vieții, cu o mortalitate de 20% până la 50%.(3-5) Este o afecțiune rară, de obicei diagnosticată în timpul intervenției chirurgicale (5).

Chiar și cu ajutorul investigațiilor imagistice preoperatorii atentă, este dificil de diferențiat de alte cauze de obstrucție intestinală. Prezentăm cazul clinic.

PREZENTAREA CAZULUI

Un pacient de sex masculin în vârstă de 14 de ani, fără antecedente chirurgicale.

În antecedente, ultimii 3 ani, copilul periodic acuza dureri abdominale de caracter colicativ. Periodic după alimentare la copil apărea metiorism în regiunea epigastică, periodic regurgitații, vome repetate. Copilul de nenumărate ori se adresa la medicul de familie, a fost examinat și tratat cu sindrom algic recurent, pancreatită cronică. În dynamic, în ultima perioadă de timp, accesele de dureri erau mai frecvente, iar pe 03.04.26 durerile au devenit violente, insuportabile, cu vome repetate conținut gastric, și scaune prezente de 2 ori.

Copilul a fost internat în departamentul de urgență din cauza abdomenului acut de 24 de ore cu durere abdominală cu debut brusc, de tip colic, localizată în mezogastru și flancul stâng, însoțită de distensie abdominală și vărsături, iradiind în regiunea paravertebrală stângă și fosa iliacă stângă.

Examenul fizic obiectiv a depistat: abdomen distendit și durere profundă pronunțată la palpare în hemiabdomenul stâng, fără semne de iritație peritoneală. Studiile paraclinice au arătat leucocitoză (15.000 celule/ μ L), neutrofilie (12.750 celule/ μ L) și valori crescute ale proteină C reactivă (16 mg/dl).

La examinarea abdomenului s-a depistat abdomen balonat asimetric, semnele de iritație peritoneală la pacient slab pozitive. Inițial, s-a suspectat a fi urolitiază obstructivă, ocluzie intestinală parțială. Pacientul a fost supus unei radiografii abdominale pe gol, care a evidențiat un conglomerat de anse intestinale situate pe hemiabdomenul stâng (Figura 1). La USG s-a suspectat prezența unei formațiuni în regiunea mezogastrică stânga. (Fig.2).



Figura 1. Conglomerat de anse intestinale pe stânga



Figura 2. USG formațiuni în regiunea mezogastrică stângă



Figura 3. Cotrastarea tractului digestiv- acumulare de contrast pe stânga retrocolic

Cu scop diagnostic s-a efectuat cotrastarea tractului digestiv cu substanță baritată (Fig.3).

La momentul evaluării, am găsit semne de iritație peritoneală la pacient, așa că a fost programat imediat pentru intervenție chirurgicală.

A fost supus unei laparotomii prin abord: laparotomie mediană supra- și infraombilicală. La explorarea cavității abdominale, am detectat o o formațiune retrcolic mezogastric pe stângă conținând intestin subțire în interior prin defect (Fig.4, 5). Dilatarea proximală intestinului până la locul obstrucției și hiatusul de intrare în sac cu ischemie a întregului segment al intestinului implicat.



Figura 4. Formațiune retrcolic pe stângă



Figura 5. Defect paraduodenal stânga

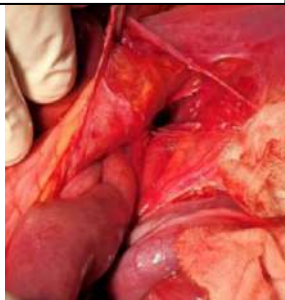


Figura 6,7 Șanțul de strangulare cu intestin viabil

Am efectuat secționarea țesutului fibrotic peritoneal, dilatarea orificiului herniar și retragerea anșelor din sacul herniar retrocolic, restabilirea tranzitului intestinal, segmentul intestinului afectat viabil. Apoi, capsula și sacul herniar au fost rezecate și suturate în întregime (Figurile 6 și 7).

În perioada postoperatorie se menține pareza intestinală, dar treptat tranzitul prin tractul intestinal s-a restabilit. Peste 24 ore a apărut substanța de contrast introdusă în stomac până la intervenția chirurgicală.

Evoluția postoperatorie fără complicații, suturile s-au înlăturat și a fost externat la a 9-a zi postoperator la domiciliu.

Discuții.

Embriologic, intestinul a fost împărțit în intestin anterior, intestin mediu și intestin posterior. HP apare atunci când există o modificare în orice parte a formării intestinului mediu, definită ca toate porțiunile intestinale irigate de artera mezenterică superioară (AMS), inclusiv duodenul distal, jejunul, ileonul, colonul ascendent și colonul transvers proximal.(3) În consecință, dezvoltarea embrionară a intestinului mediu este împărțită în două porțiuni: prearterială și postarterială, acestea prezintă locurile slabe prin care apare herniile radeuodenale. Herniile paraduodenale sunt un tip de hernie internă și o cauză

rară de obstrucție intestinală, reprezentând aproximativ 0,5% din totalul herniilor. Herniile paraduodenale stângi sunt cele mai frecvente tip de hernia interne. Ele frecvent sunt diagnosticate doar atunci când devin simptomatice. Herniile paraduodenale prezintă un risc ridicat de complicații, cum ar fi strangularea, necroza intestinală și perforația, ceea ce face ca diagnosticul precoce și intervenția chirurgicală să fie cruciale. Diagnosticul prompt și precis prin imagistică radiografia tractului digestiv cu contrast și tomografia computerizată sunt esențiale pentru a efectua intervenție chirurgicală urgentă și prevenirea complicațiilor(2).

Tomografia computerizată are o specificitate bună și ajută la diagnosticarea unei hernii interne. Toate herniile trebuie reparate pentru a preveni strangularea intestinului, dar herniile interne este important de reparat până când nu au apărut leziuni severe ale intestinului. La identificarea herniei paraduodenale, este important să se elibereze intestinul din sacul herniar, să se elibereze aderențele și să se plaseze segmentele de intestin subțire înapoi în poziția anatomică corectă. În cazul unei leziuni intestinale, este indicată rezecția cu reanastomoză (5).

În acest caz raportat, care s-a prezentat cu dureri abdominale acute superioare, constipație și distensie abdominală asimetrică. Investigațiile radiologice inițiale au fost neconcludente, ceea ce a necesitat determinarea pasajului prin tractul intestinal cu substanță de contrast, care a relevat o ocluzie intestinală înaltă. Laparotomia de urgență a confirmat diagnosticul de hernie paraduodenală stânga, care a fost înlăturată prin reducerea anselor intestinale, excizia sacului herniar și închiderea defectului(1).

Concluzii.

1. Hernia paraduodenală stângă (HPS) se poate prezenta ca o urgență chirurgicală, cu un risc crescut de strangulare și incarcerare. Diagnosticul este dificil din cauza prezentării clinice nespecifice.
2. obstrucție intestinală la un pacient apiretic fără cicatrici abdominale sau hernie parietală ar trebui să sugereze diagnosticul de hernie internă, care trebuie investigată.

Bibliografia

1. Ben Moussa M, Nouhi I, Lachgar T, El Absi M, El Faricha El Alami EH, El Ouanani M, et al. A paraduodenal hernia revealed by bowel obstruction: case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2018;31:120.
2. Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 8.a ediție. Filadelfia: Elsevier; 2019.
3. Newsom BD, Kukora JS. Congenital and acquired internal hernias: unusual causes of small bowel obstruction. *Am J Surg* 1986; 152:279-284
4. Mateo De Acosta A DA, Enrique Bello A, De León L, Vázquez S DG, Waissbluth G JA. Diagnóstico y manejo de la hernia paraduodenal. *Rev Chil Cir*. 2011;63(1):102-9.
5. Sinensky A, Dukleska K, Marks JA. Paraduodenal Hernia: a Rare Cause of Acute Abdominal Pain. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(11):2309-11.
6. Schizas D, Apostolou K, Krivan S, et al. Paraduodenal hernias: a systematic review of the literature. *Hernia*. 2019;23(6):1187-1197. doi:10.1007/s10029-019-01947-3

PROLAPSUL RECTAL LA COPII: REVIZUIRE NARATIVĂ A ABORDĂRILOR CHIRURGICALE

Vladimir Dubovicenco, Boian Veaceslav, Jana Bernic

Instituție: IMSP Centrul Științifico Practic Institutul Mamei și Copilului

Introducere

Prolapsul rectal pediatric este o patologie benignă, dar cu un impact psihologic și social major asupra familiei, deși aproximativ 90% din cazuri apare sub vârsta de 4 ani, răspund favorabil la managementul conservator, totuși un procent semnificativ de pacienți dezvoltă forme refractare sau recurente. Mai multe studii comparative relevă că tratamentul conservator eșuează în doar 10-15% din cazurile idiopatice, totodată rata de refractaritate crește semnificativ, până la 40-50%, la pacienții care asociază comorbidități. Conform cercetărilor internaționale, multidisciplinare, indicația chirurgicală rămâne clar definită, dar selectarea între tehnicile de fixare transabdominală și cele minim invazive la nivel local sunt contradictorii din cauza lipsei unui consens universal standardizat.

Material și Metodă. În studiul dat, am realizat o revizuire narativă a literaturii medicale din bazele de date internaționale (PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus) și naționale/regionale (Indexul Bibliometric Național - IBN din Republica Moldova, articole din revistele *Arta Medica*, *Chirurgia* și *Romanian Journal of Pediatrics*) publicate în perioada 2016–2026. Metodologia dată a inclus o evaluare calitativă și comparativă critică între ghidurile societăților internaționale de profil (APSA, EUPSA) și protocoalele sau seriile de cazuri din centrele universitare terțiare autohtone. Au fost analizați evolutiv și comparați parametrii de eficacitate, ratele de recurență, incidența complicațiilor specifice abordărilor chirurgicale (locale, perineale și transabdominale) pentru a identifica punctele de convergență și divergență dintre practica chirurgicală globală și cea regională.

Rezultate. Această revizuire narativă a abordărilor chirurgicale evidențiază o ierarhizare clară și diferențe statistice semnificative între tehnici, oferind o analiză comparativă directă a eficacității acestora:

1. Terapia de primă linie (Abord local): Scleroterapia injectabilă reprezintă peste 60% din intervențiile inițiale. Studiile comparative arată că scleroterapia cu Deflux sau soluție salină hipertonică oferă o rată de succes de 70-85% după maximum trei administrări, cu o rată minimă de complicații infecțioase (<2%). În contrast, cerclajul anal (Thiersch) prezintă o rată de recidivă semnificativ mai mare, de până la 40-50%, și un risc crescut de eroziune cutanată (10-15%), fiind limitat doar ca măsură temporară. Experiența clinică raportată în literatura din România și Republica Moldova confirmă eficiența și siguranța scleroterapiei ca primă linie de tratament chirurgical, cu rate de succes pe termen scurt de peste 80% în cazurile idiopatice.

2. Standardul de aur pentru cazuri refractare (Abord transabdominal): Rectopexia laparoscopică prin sutură (fără plasă) raportează o rată de succes pe termen lung de 92-

95%, cu o rată de recidivă de doar 5-8% și timp de spitalizare redus (2-3 zile). Comparativ, abordul deschis (clasic) oferă o eficacitate similară (90-93%), dar cu o morbiditate postoperatorie dublă și o rată de ocluzie prin bride de 6-8%. Utilizarea plaselor sintetice este puternic descurajată în pediatrie din cauza riscului de eroziune la distanță (până la 12%), comparativ cu siguranța superioară a suturii simple. Datele din centrele terțiare din Chișinău și de peste Prut evidențiază o tranziție completă în ultimul deceniu către abordul laparoscopic pur prin sutură, cu o scădere semnificativă a complicațiilor perioperatorii.

3. Abordul perineal (Delorme / Altemeier): Prezintă rate de recurență ridicate (20-30%) în populația pediatrică generală, fiind rezervat exclusiv urgențelor (prolaps strangulat sau gangrenat) sau pacienților cu risc anestezic major.

Discuții. Practica internațională și națională modernă promovează o strategie secvențială (*step-up approach*). Analiza comparativă a subgrupurilor de pacienți evidențiază că principala provocare este gestionarea celor cu comorbidități neurologice (ex. paralizie cerebrală, mielomeningocel) sau tulburări de motilitate (constipație cronică severă), unde ratele de eșec ale scleroterapiei sunt duble (45-55%) față de cazurile idiopatice (15-20%). În aceste grupuri speciale, comunitatea chirurgicală din ambele țări recomandă o schimbare de paradigmă: abandonarea repetării procedurilor locale în favoarea unei tranziții precoce către rectopexia laparoscopică. De asemenea, vârsta de peste 4 ani la prezentare este un predictor independent pentru eșecul terapiei conservatoare ($p < 0.05$) comparativ cu copiii mai mici, necesitând o atitudine chirurgicală mai promptă.

Concluzii

Managementul chirurgical al prolapsului rectal la copii evoluează spre tehnici minim invazive individualizate, ghidate de dovezi comparative. În timp ce scleroterapia reprezintă opțiunea ideală de start datorită raportului optim siguranță-eficiență în formele incipiente, rectopexia laparoscopică prin sutură oferă o rezoluție anatomică net superioară și mai stabilă pentru formele recalcitrante, fără riscurile asociate materialelor aloplastice (plase). Colaborarea multidisciplinară (pediatru, gastroenterolog, chirurg) rămâne esențială pentru optimizarea statusului funcțional intestinal perioperator. Ca urmare din studiul efectuat, dar și din punct de vedere metodologic, viitoarele revizuii medicale nu ar mai trebui să se axeze pe tehnici chirurgicale clasice deschise, cerclajul Thiersch sau utilizarea plaselor sintetice, deoarece ineficiența și complicațiile lor pe termen lung sunt deja deplin demonstrate. În schimb, cercetările viitoare ar trebui să revizuiască obligatoriu optimizarea substanțelor biocompatibile pentru scleroterapie (ex. Deflux vs. polidocanol) și siguranța tehnicilor robotice sau de rectopexie laparoscopică cu incizie unică (Single-Port), pentru a asigura o standardizare chirurgicală modernă și minim invazivă bazată pe dovezi.

Cuvinte cheie: prolaps rectal pediatric, scleroterapie, rectopexie laparoscopică, revizuire narativă.

RECTAL PROLAPSE IN CHILDREN: A NARRATIVE REVIEW OF SURGICAL APPROACHES

Vladimir Dubovicenco, Boian Veaceslav, Jana Bernic

Institution: IMSP Scientific and Practical Center Institute of Mother and Child

Background: Pediatric rectal prolapse is a benign pathology that exerts a major psychological and social impact on the family. Although approximately 90% of cases occur in children under the age of 4 and respond favorably to conservative management, a significant percentage of patients still develop refractory or recurrent forms. Multiple comparative studies reveal that conservative treatment fails in only 10–15% of idiopathic cases; however, the refractoriness rate increases significantly, up to 40–50%, in patients with associated comorbidities. According to international, multidisciplinary research, the indication for surgery remains clearly defined, but the selection between transabdominal fixation techniques and local minimally invasive procedures remains controversial due to the lack of a standardized universal consensus.

Material and Methods. This study consists of a narrative review of the medical literature indexed in international databases (PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus) and national/regional databases (the National Bibliometric Index - IBN from the Republic of Moldova, and articles from journals such as *Arta Medica*, *Chirurgia*, and the *Romanian Journal of Pediatrics*) published between 2016 and 2026. The methodology involved a qualitative and critical comparative evaluation between the guidelines of international professional societies (APSA, EUPSA) and the protocols or case series from domestic tertiary university centers. Efficacy parameters, recurrence rates, and the incidence of complications specific to surgical approaches (local/perineal and transabdominal) were evolutionarily analyzed and compared to identify points of convergence and divergence between global and regional surgical practices.

Results. This narrative review of surgical approaches highlights a clear hierarchy and significant statistical differences among techniques, providing a direct comparative analysis of their efficacy:

1. First-line therapy (Local approach): Injection sclerotherapy accounts for over 60% of primary surgical interventions. Comparative studies indicate that sclerotherapy utilizing Deflux or hypertonic saline yields a 70-85% success rate after a maximum of three administrations, with minimal infectious complications (<2%). Conversely, anal cerclage (Thiersch procedure) demonstrates a substantially higher recurrence rate of up to 40-50% and an increased risk of skin erosion (10-15%), limiting its utility to a temporary barrier measure. Clinical experience reported in Romanian and Moldovan medical literature confirms the efficacy and safety of first-line sclerotherapy, demonstrating short-term success rates exceeding 80% in idiopathic cases.

2. The gold standard for refractory cases (Transabdominal approach): Suture laparoscopic rectopexy (meshless) reports a long-term success rate of 92-95%, with a recurrence rate of only 5-8% and shortened hospital stays (2-3 days). In comparison, the

open approach offers similar efficacy (90-93%) but carries double the postoperative morbidity and a 6-8% rate of adhesive small bowel obstruction. The use of synthetic meshes is strongly discouraged in pediatrics due to the long-term risk of erosion (up to 12%), compared to the superior safety profile of simple suture repair. Data from tertiary pediatric surgery centers in Chişinău and across the Prut River highlight a complete transition over the last decade toward a pure suture laparoscopic approach over invasive open techniques, ensuring accelerated postoperative recovery and minimal complications.

3. Perineal approach (Delorme / Altemeier): This demonstrates high recurrence rates (20-30%) in the general pediatric population and is reserved exclusively for surgical emergencies (strangulated or gangrenous prolapse) or patients with severe anesthetic contraindications.

Discussion

Modern international and regional practice promotes a sequential strategy (*step-up approach*). Comparative subgroup analysis highlights that the primary challenge lies in managing patients with neurological comorbidities (e.g., cerebral palsy, myelomeningocele) or motility disorders (severe chronic constipation), where sclerotherapy failure rates are twice as high (45-55%) as those observed in idiopathic cases (15-20%). In these specific cohorts, the surgical community in both countries recommends a paradigm shift: abandoning repetitive local procedures in favor of an early transition to laparoscopic rectopexy. Additionally, an age greater than 4 years at presentation is an independent predictor for conservative therapy failure ($p < 0.05$) compared to younger cohorts, necessitating a more prompt surgical intervention.

Conclusions. Surgical management of pediatric rectal prolapse is evolving toward individualized, minimally invasive techniques guided by comparative evidence. While sclerotherapy represents the ideal initial option due to its optimal safety-efficacy profile in early-stage cases, laparoscopic suture rectopexy provides a significantly superior and more stable anatomical resolution for recalcitrant forms, without the risks associated with alloplastic materials (meshes). Multidisciplinary collaboration (pediatrician, gastroenterologist, surgeon) remains essential for optimizing perioperative bowel functional status. Based on the findings of this study and from a methodological standpoint, future medical reviews should no longer focus on classic open surgical techniques, Thiersch cerclage, or the use of synthetic meshes, as their inefficiency and long-term complications are already fully demonstrated. Instead, future research must imperatively focus on optimizing biocompatible agents for sclerotherapy (e.g., Deflux vs. polidocanol) and evaluating the safety of robotic techniques or single-port laparoscopic rectopexy, in order to ensure a modern, evidence-based, and minimally invasive surgical standardization.

Keywords: *pediatric rectal prolapse, sclerotherapy, laparoscopic rectopexy, narrative review.*

**ANALYTICAL PERFORMANCE OF THE FLUOROMETRIC
METHOD IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PHENYLKETONURIA:
THE EXPERIENCE OF THE IMC NEONATAL SCREENING
LABORATORY OVER THE 2015–2025**

**Dan-Cristian Uşurelu^{1,2}, Tamara Croitori¹, Elena Halabudenco¹, Ecaterina
Pavlovski², Tagadiuc Olga², Opalco Igor¹, Gladun Sergiu¹ and Natalia Uşurelu¹**

1- Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

*2 - "Nicolae Testemiţanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,
Republic of Moldova*

Summary.

Introduction. Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency in the phenylalanine hydroxylase enzyme. Without early detection and immediate dietary management, the toxic accumulation of phenylalanine leads to severe, irreversible intellectual disability.

Material and methods: This study presents a retrospective evaluation of the national PKU screening program in the Republic of Moldova, focusing on the 11-year continuous period from 2015 to 2025.

Results: Out of 341,195 recorded births, a total of 326,064 newborns underwent primary screening, yielding a robust and sustained average national coverage rate of 95.56%. A detailed diagnostic analysis of the final consecutive periods, 2024 and 2025, demonstrated an ideal clinical sensitivity of 100% with zero false-negative cases. Clinical specificity improved from 0.988 in 2024 to 0.995 in 2025, while the absolute volume of false-positive alarms dropped significantly from 264 to 91 cases. Consequently, the Positive Predictive Value (PPV) experienced a significant, nearly two-fold expansion, rising from 0.011 to 0.021. This clinical shift demonstrates that the probability of an initial positive screening result representing a genuine, confirmed case of PKU nearly doubled between the two focal cycles, thereby optimizing clinical recall pathways and minimizing unnecessary parental anxiety.

Conclusion: The results confirm the high logistical efficiency and clinical safety of the current infrastructure. To optimize the screening loop further and reduce the recall burden, transitioning the centralized reference laboratory toward multiplex analytical platforms, such as Tandem Mass Spectrometry (MS/MS) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy, is highly recommended.

Keywords: *Phenylketonuria (PKU), newborn screening, 2015-2025 cohort, screening rate, false-positive distribution, public health policy.*

Introduction: Inborn errors of metabolism (IEMs) constitute a complex group of rare genetic disorders caused by enzymatic deficiencies or transport protein defects within essential biochemical pathways. Phenylketonuria (PKU; OMIM 261600) is the

most studied IEM and serves as the universal model for newborn screening programs globally (3,5). The disorder is characterized by a deficiency in the phenylalanine hydroxylase (PAH) enzyme, resulting from biallelic mutations in the *PAH* gene. This metabolic defect leads to a systemic accumulation of phenylalanine (Phe) and its neurotoxic metabolites in the blood and central nervous system. Without early diagnostic screening and immediate dietary management, this accumulation inevitably causes severe and irreversible intellectual disability. In the Republic of Moldova, the mandatory, state-funded neonatal screening program covering the entire national territory was introduced in 1989, exclusively targeting PKU (8,9).

While the program experienced logistical fluctuations and challenges in its early decades, the modern public health priority centers on maintaining consistent coverage and preparing the healthcare infrastructure for expanded screening capabilities. The primary objective of this study is to systematically evaluate the performance, diagnostic efficacy, and epidemiological dynamics of the national PKU screening program by performing a comprehensive retrospective analysis of the 11-year continuous period from 2015 to 2025. Furthermore, this work places a specific focus on the closing years of the cohort (2024 and 2025) to assess current operational efficiency and establish an evidence-based rationale for expanding the national metabolic diagnostic panel (4,8).

Materials and Methods: This longitudinal, retrospective investigation was conducted as part of the ongoing national research projects carried out within the clinical and scientific laboratories of the Institute of Mother and Child, at the Center of Reproductive Health and Medical Genetics. The core analytical scope targets the 11-year newborn cohort from January 2015 through December 2025. Primary datasets regarding annual live births, screened infants, screening percentages, and confirmatory diagnostic outcomes were systematically recorded, maintained, and securely archived on an annual basis within the institutional repository.

Newborn screening samples were collected across all municipal and regional maternity wards nationwide and transported to the only Laboratory of Neonatal Screening of Institute of Mother and Child, Chişinău, Republic of Moldova. To ensure high-quality pre-analytical logistics, blood sampling strictly adhered to a standardized operating procedure:

- **Timing:** Capillary blood samples were collected between 48 and 72 hours of neonatal life. Samples collected before 48 hours were considered analytically invalid due to the risk of false-negative results before adequate protein ingestion.
- **Collection:** The infant's heel was pre-warmed to increase local blood perfusion, disinfected with 70% ethyl alcohol, and dried. The first drop of blood was discarded, and subsequent drops were allowed to fall freely onto specialized filter paper cards, fully saturating the pre-printed circles. Manual massaging or "milking" of the heel was strictly prohibited to prevent hemolysis.
- **Storage and Transport:** Saturated filter cards were dried horizontally at room temperature for a minimum of 3 hours. They were then stored in a controlled

refrigerated environment (4-8°C) and transported weekly to the central reference laboratory via a dedicated medical courier service.

The quantification of blood phenylalanine levels was performed using a modified quantitative fluorometric assay based on the McCaman & Robins principle. In the Republic of Moldova, the official clinical cut-off value is strictly established at 2.9 mg/dL (175.5 µmol/L) in alignment with contemporary European screening standards. Any newborn displaying a primary screening value exceeding this 2.9 mg/dL threshold is automatically classified as a suspect case of Phenylketonuria (PKU). Finding a value above this limit triggers an immediate integration into the urgent recall protocol and secondary serum confirmatory workflows to prevent delayed diagnostic outcomes.

To systematically assess the analytical precision, clinical utility, and epidemiological efficacy of the national neonatal screening framework, a quantitative performance profile was generated for the contemporary screening cycles. All calculations and statistical evaluations were strictly based on the standard epidemiological equations for screening evaluation registries (fig. 1):

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{Affected Newborns with true positiv screening test (TP)}}{\text{All affected newborn in tested population (TP + FN)}} = \Rightarrow 100 \%$$

= proportion of affected patients that have positive result.

$$\text{Specificity} = \frac{\text{Healthy newborns with negative test (TN)}}{\text{All healthy newborn in tested population (FP + TN)}} = \Rightarrow 100\%$$

= proportion of unaffected newborns in tested population.

$$\text{False-Positive Ration} = \frac{\text{Healthy newborns with positive test (FP)}}{\text{All newborns with positive test (TP + FP)}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{Affected newborns in positive screening (TP)}}{\text{All newborns with positive test (TP + FP)}}$$

= proportion of newborns with positive test results who are truly affected.

*PPV – Positive Predictive Value

*TP – True Positive

*FN- False Negative

*FP- False Positive

*TN – True Negative

Fig. 1. Standard epidemiological equations for screening evaluation

The clinical parameters from the operational contingency matrices are defined as follows:

- **True-Positive (TP):** Affected newborns who correctly exhibited a primary screening value above the 2.9 mg/dL threshold, subsequently validated via confirmatory serum quantitative testing.

- **False-Positive (FP):** Healthy, non-affected newborns who generated a transient primary screening alert above the cut-off value, but were cleared as normal during follow-up diagnostic workflows.
- **True-Negative (TN):** Healthy newborns who correctly demonstrated primary baseline phenylalanine concentrations below the diagnostic limit.
- **False-Negative (FN):** Affected individuals who failed to trigger the primary cut-off threshold, resulting in a missed screening diagnosis.

These standard metrics allowed the comparison of annual diagnostic workloads, the evaluation of laboratory process stability, and the measurement of the clinical recall burden imposed on the healthcare infrastructure.

Results: The retrospective analysis of the 11-year continuous operational period spanning from 2015 to 2025 demonstrates a highly robust and stabilized administrative framework for neonatal diagnostics in the Republic of Moldova. Over this decade-long monitoring window, a total of 341,195 live births were recorded nationwide, within which 326,064 newborns successfully underwent primary fluorometric screening, establishing a sustained average national coverage rate of 95.56%. This stable operational trajectory is exceptionally evident in the final years of the evaluated cohort, where the program achieved a remarkable population coverage rate of 98.0% in 2024 by screening 23,132 neonates out of 23,600 registered births, and successfully maintained an optimal coverage of 96.7% in 2025 by screening 21,374 newborns out of 22,100 births. This high efficiency highlights the continuous success of the strict monitoring frameworks and direct communication channels implemented between the Institute of Mother and Child, Chişinău, Republic of Moldova and peripheral maternity hospitals. By consistently keeping the annual screening indices above the optimal 95% public health threshold throughout the last decade, the program has systematically minimized the geographical and logistical risks of missed diagnoses. Cumulatively, across the full developmental history of the tracking infrastructure in Moldova, 137 patients have been definitively diagnosed, establishing a historical national PKU incidence of approximately 1 in 6,488 newborns.

Table 1. Contingency matrix and analytical diagnostic outcomes for the 2024 neonatal PKU screening cohort.

	Nr. newborns with positive screening result	Nr. newborns with negative screening result	<i>Total</i>
Nr. Affected newborns	<i>True-positive (TP)</i> 3	<i>False-negative (FN)</i> 0	<i>TP+FN</i> 3
Nr. Non-affected newborns	<i>False-positive (FP)</i> 264	<i>True-negative (TN)</i> 22865	<i>FP+TN</i> 23129
<i>Total</i>	(TP+FP) 267	(FN+TN) 22865	23132

Table 2. Contingency matrix and analytical diagnostic outcomes for the 2025 neonatal PKU screening cohort.

	Nr. newborns with positive screening result	Nr. newborns with negative screening result	Total
Nr. Affected newborns	<i>True-positive (TP)</i> 2	<i>False-negative (FN)</i> 0	<i>TP+FN</i> 2
Nr. Non- affected Newborns	<i>False-positive (FP)</i> 91	<i>True-negative (TN)</i> 21281	<i>FP+TN</i> 21372
Total	<i>TP+FP</i> 93	<i>FN+TN</i> 21281	Total 21374

Note to Table 1: The 2024 contingency matrix highlights an absolute clinical sensitivity of 100%, achieved through the identification of all 3 true-affected newborns (TP=3) and the total absence of missed diagnoses (FN=0). However, the single-metabolite screening workflow generated a high volume of initial false-positive alarms (FP=264), reflecting a transient physiological baseline overlay among healthy neonates.

Note to Table 2: The 2025 screening matrix demonstrates sustained perfect clinical sensitivity (FN=0, Sensitivity=100%) alongside a major optimization of the laboratory performance. Compared to the previous cycle, the absolute burden of false-positive results dropped significantly (from 264 down to 91 cases), driving the analytical specificity up to 0.995. This contraction directly reduced the clinical recall workload for the reference center and effectively minimized unnecessary parental distress.

The primary fluorometric screening protocol maintained an ideal clinical sensitivity of 100% across both monitored years, driven by the absolute absence of false-negative results (FN=0). This absolute sensitivity is essential to prevent irreversible neurological damage in affected infants. Clinical specificity reached 0.988 in 2024 and advanced to 0.995 in 2025, confirming the baseline stability and high reliability of the laboratory analytical workflow. The program's False Discovery Rate (FDR) which isolates the exact proportion of false-positive cases out of the total pool of positive screening results showed a measurable downward shift between the two fiscal cycles. In 2024, the FDR stood at 0.988, showing that nearly all initial screening alerts (FP=264 out of 267 total positive cases) were false alarms linked to transient physiological baseline fluctuations, such as mild neonatal prematurity or transient neonatal tyrosinemia. In 2025, the FDR dropped to 0.978, meaning that fewer false alarms were generated relative to true cases, thereby streamlining the laboratory's tracking and recall burden. In 2025, the FDR dropped to 0.978, meaning that fewer false alarms were generated relative to true cases, thereby streamlining the laboratory's tracking and recall burden.

Furthermore, the elevated False Discovery Rate is closely tied to pre-analytical human error during DBS sample collection across regional maternity hospitals. Human factors, including procedural deviations that result in oversaturated or improperly collected filter paper cards, directly compromise primary screening indicators. Recognizing this operational vulnerability, the reference center systematically issues official circular letters and corrective notices to peripheral maternity wards. These administrative measures enforce proper specimen collection standards, actively minimizing the false alarm burden and optimizing overall programmatic efficiency.

In full agreement with the FDR contractions, the Positive Predictive Value (PPV) experienced a significant nearly two-fold escalation, moving from 0.011 in 2024 up to 0.021 in 2025. From a clinical and public health standpoint, a low initial PPV is an expected phenomenon when screening the entire population for rare metabolic disorders. Because the condition has an extremely low prevalence, the massive volume of healthy neonates inherently generates a higher absolute number of transient, non-specific primary alerts compared to the rare true cases. However, the progression to a proportion of 0.021 in 2025 marks a successful optimization of the diagnostic loop. This shift shows that an initial positive test result carried a higher probability of reflecting a genuine, confirmed case of PKU. Consequently, this optimization streamlines clinical decision-making, accelerates the timeline for life-saving dietary intervention, and significantly reduces both the medical system's burden of tracking down false alarms and the unnecessary emotional anxiety imposed on families.

The ultimate operational objective of the neonatal screening framework is to ensure a seamless transition from primary biochemical detection to definitive clinical management. During the final consecutive cycles of the studied cohort, a total of 5 true-positive cases of Phenylketonuria/Hyperphenylalaninemia (PKU/HPA) were successfully identified and confirmed via secondary serum quantitative evaluation. This included 3 true-positive cases definitively diagnosed within the screened population in 2024 (TP=3) and a cluster of 2 true-positive cases successfully detected and validated in 2025 (TP=2). Furthermore, this diagnostic safety is directly coupled with rapid clinical intervention, as demonstrated by the complete 100% therapeutic enrollment rate achieved during the 2024–2025 tracking period.

Centralized management at the IMSP Institute of Mother and Child ensures that all confirmed cases transition immediately to state-funded dietary intervention using phenylalanine-restricted medical formulas, completely bypassing the presymptomatic window. However, clinical experience within our reference center highlights that achieving initial enrollment does not automatically guarantee permanent treatment adherence. While 80% (4 out of 5) of the contemporary cohort remains strictly compliant with the dietary protocol, isolated and rare cases of treatment abandonment or dietary relaxation are observed over time. Phenylketonuria dietary regimens are exceptionally restrictive and socially challenging for growing children and their families. This operational reality demonstrates that providing free metabolic products is

a necessary, but insufficient condition for long-term success. To prevent treatment dropouts and mitigate the negative impacts of dietary non-compliance on cognitive outcomes, the national program must evolve to include a permanent multidisciplinary support pipeline. Continuous patient and parental education, structural family encouragement, and specialized psychological counseling are imperative to address the psychosocial burden of the disease and guarantee lifelong metabolic control. State-funded dietary treatment using phenylalanine-restricted medical formulas was initiated immediately during the first weeks of life. This rapid clinical response successfully bypassed the presymptomatic window, ensuring optimal metabolic control and completely preventing the development of severe neurological and cognitive impairments.

Discussion: The retrospective analysis of the national neonatal screening program for Phenylketonuria in the Republic of Moldova over the 2015-2025 cohort reveals a public health infrastructure characterized by high epidemiological stability. Maintaining a sustained multi-year population coverage rate of 95.56% across the 11-year period officially aligns the national framework with international quality assurance benchmarks established by developed European newborn screening registries (2,7,11). This long-term consistency demonstrates that the regulatory frameworks, mandatory reporting loops, and direct institutional communication established between the Institute of Mother and Child and peripheral maternity centers are operating with continuous efficiency. The contemporary data from 2024 and 2025, showing national population coverage rates of 98.0% and 96.7% respectively, further confirm that the administrative synchronization remains highly effective, successfully insulated against the programmatic drops that historically challenged early metabolic detection in the country (4,8). From a clinical utility standpoint, the primary strength of the national registry lies in its ideal clinical sensitivity standard of 100%. Achieving an absolute absence of false-negative outcomes (FN=0) across both evaluated years provides total diagnostic safety for the screened population.

In preventive pediatric medicine, this absolute performance is the most critical prognostic factor because it guarantees that every newborn affected by PKU within the territory is successfully identified during the brief, asymptomatic window of the first days of life. Furthermore, this diagnostic safety is directly coupled with rapid clinical intervention, as demonstrated by the program's strong trend toward universal compliance in diet therapy, which yielded a complete 100% therapeutic enrollment rate achieved during the 2024–2025 tracking period. This clear operational trajectory reflects the immediate transition of confirmed neonates from screening to state-funded nutritional management. The centralized management at the Institute of Mother and Child ensures that confirmed cases transition immediately to state-funded dietary intervention using phenylalanine-restricted medical formulas, completely bypassing the presymptomatic window, ensuring optimal metabolic control, and entirely preventing the natural onset of severe neurodevelopmental and cognitive impairments. Despite this

success, a closer analysis of the laboratory data highlights clear technological limitations inherent to the current analytical setup. While the modified quantitative fluorometric assay operates with excellent and improving specificity (0.988 in 2024 and 0.995 in 2025), it relies on a single-metabolite evaluation.

From a clinical and public health perspective, screening an entire population for an exceptionally rare metabolic disorder means that the massive volume of healthy neonates inherently generates a higher absolute number of transient primary alerts compared to true cases. Phenylalanine elevations can be triggered by benign physiological variables, such as localized pre-analytical card hyper-saturation, mild neonatal prematurity, or transient neonatal tyrosinemia, which explains the high False Discovery Rates verified in this study (0.988 in 2024 and 0.978 in 2025). Every false alert demands rapid recall logistics for repeat serum testing, creating an ongoing technical workload for the reference laboratory and inflicting severe, temporary emotional anxiety on families.

To eliminate these systematic limitations and modernize the preventive healthcare landscape, the strategic direction of the national screening program must transition from single-metabolite assays toward multi-metabolite multiplex technologies. Under the framework of the ongoing national research project SCRENGEN, the integration of Tandem Mass Spectrometry (MS/MS) represents the primary technological priority (1,3). Upgrading to an MS/MS platform will allow the centralized laboratory at the Institute of Mother and Child to simultaneously quantify multiple amino acids and acylcarnitines from a single dried blood spot card (1). This transition will drastically reduce the false-positive recall burden by utilizing advanced metabolic ratios, such as the Phenylalanine/Tyrosine (Phe/Tyr) ratio, while providing the essential infrastructure needed to expand the state-funded screening panel from a single condition to over 50 inborn errors of metabolism simultaneously. Concurrently, the active piloting of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy for neonatal urine profiling offers a powerful, high-resolution approach to mapping broader metabolic phenotypes, ensuring that the Republic of Moldova transitions fully into the era of advanced personalized and genomic medicine (10).

Conclusion: The retrospective evaluation of the national neonatal screening program for Phenylketonuria in the Republic of Moldova over the 2015-2025 cohort confirms a highly effective and epidemiologically stable public health framework. With a sustained 11-year average national coverage rate of 95.56% and contemporary peaks reaching 98.0% in 2024 and 96.7% in 2025, the program consistently satisfies developed European quality assurance guidelines (5,6,7,8). The centralized reference laboratory infrastructure at the Institute of Mother and Child operates with a good clinical sensitivity standard of 100%, successfully eliminating false-negative outcomes (FN=0) and guaranteeing total population safety during the early, asymptomatic window of neonatal life. Furthermore, this high diagnostic precision is backed by a sustained trajectory toward a 100% therapeutic enrollment rate, ensuring that all confirmed cases

transition immediately to state-funded dietary intervention, thereby completely bypassing the risk of severe, irreversible neurodevelopmental damage. However, the programmatic reliance on a single-metabolite fluorometric assay presents clear technological vulnerabilities, characterized by elevated False Discovery Rates (0.988 in 2024 and 0.978 in 2025) due to transient physiological variables in healthy newborns. These false alarms create an ongoing technical recall burden for the laboratory and induce temporary emotional distress for families. To overcome these systematic limitations and future-proof the national healthcare landscape, transitioning from single-pathway assays to advanced multi-metabolite multiplex technologies is imperative. Implementing Tandem Mass Spectrometry (MS/MS) using metabolic ratios will successfully minimize the false-positive recall burden while providing the necessary infrastructure to expand the mandatory national newborn screening panel to include over 50 rare inborn errors of metabolism simultaneously. Supported by the pilot profiling capabilities of high-resolution Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy, this technological evolution will successfully transition the Republic of Moldova into the modern era of advanced personalized medicine and genomic prevention.

This work was supported by a grant of the Ministry of Education and Research, CCCDI – UEFISCDI, project number PN-IV-PCB-RO-MD-2024-0539, within PNCDI IV

References:

1. Chace DH. Mass spectrometry in newborn and metabolic screening: historical perspective and future directions. *J Mass Spectrom.* (2009) 44:163–70. doi: 10.1002/jms.1528
2. Dhondt, J.L., Farriaux, J.P., Saily, J.C. *et al.* Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* **14**, 633–639 (1991).
3. Groselj U, Zerjav Tansek M, Battelino T. Fifty years of phenylketonuria newborn screening—a great success for many, but what about the rest? *Mol Genet Metab.* 2014; **113**:11–3. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.06.001.
4. Groselj U, Zerjav Tansek M, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, *et al.* Newborn screening in Southeastern Europe. *Mol Genet Metab.* 2014; **113**:45–8.
5. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics.* (1963) 32:338–43.
6. International Society for Neonatal Screening Guidelines. [(accessed on 15 December 2020)]; Available online: <https://www.isns-neoscreening.org/isns-general-guidelines-for-neonatal-screening/>
7. Kocova, M., Anastasovska, V. Phenylketonuria screening in the Republic of Macedonia. *Orphanet J Rare Dis* **11**, 112 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0483-2>. doi:10.1186/s13023-015-0283-0
8. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, Borde P, Brincat I, Cheillan D, Dekkers E, Dimitrov D, Fingerhut R, Franzson L, Groselj U, Hougaard D, Knapkova M, Kocova M, Kotori V, Kozich V, Kremeszna A, Kurkijärvi R, La Marca G, Mikelsaar R, Milenkovic T, Mitkin V, Moldovanu F, Ceglarek U, O'Grady L, Oltarzewski M, Pettersen RD, Ramadza D, Salimbayeva D, Samardzic M, Shamsiddinova M, Songailienė J, Szatmari I, Tabatadze N, Tezel B, Toromanovic A, Tovmasyan I, Usurelu N, Vevere P, Vilarinho L, Vogazianos M, Yahyaoui R, Zeyda M, Schielen PCJL. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Mar 5;7(1):15. doi: 10.3390/ijns7010015. PMID: 33808002; PMCID:
9. Loeber JG. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;**30**:430–8. doi: 10.1007/s10545-007-0644-5.
10. Pulido N, Guevara-Morales JM, Rodriguez-López A, Pulido Á, Díaz J, Edrada-Ebel RA, Echeverri-Peña OY. ¹H-Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Urine as Diagnostic Tool for Organic Acidemias and Aminoacidopathies. *Metabolites.* 2021 Dec 20;11(12):891. doi: 10.3390/metabo11120891.
11. Sladkevicius E, Pollitt RJ, Mgadmi A, Guest JF. Cost effectiveness of establishing a neonatal screening programme for phenylketonuria in Libya. *Appl Health Econ Health Policy.* 2010;**8**:407–20.

CLINICAL-GENEALOGICAL METHOD IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC GENETICIST: THE EXAMPLE OF CYSTIC FIBROSIS

Barbova Natalia^{1,2}

¹ PMSI Mother and Child Institute, Center of Genetics, Chisinau, Moldova

² State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitsanu"

Rezumat

ROLUL METODEI CLINICO-GENEALOGICE ÎN PRACTICA GENETICIANULUI PEDIATRU: EXEMPLUL FIBROZEI CHISTICE

Fibroza chistică (FC) reprezintă una dintre cele mai frecvente boli monogenice cu transmitere autozomal recesivă, iar consilierea genetică a familiilor afectate constituie un element esențial al prevenției și managementului acestei patologii. Scopul studiului a fost evaluarea eficienței metodei clinico-genealogice în estimarea riscului genetic de apariție și recurență a fibrozei chistice în familiile cu risc genetic crescut.

Studiul s-a bazat pe analiza genealogică a 82 de familii, incluzând 91 de copii cu vârste cuprinse între 1 lună și 18 ani, investigați în perioada 2001–2025. Pentru fiecare familie au fost colectate date detaliate privind istoricul familial și antecedentele genetice relevante, fiind construite arbori genealogici conform standardelor utilizate în genetica medicală. Informațiile genealogice au fost completate cu date clinice și rezultate ale testelor genetice moleculare.

Analiza pedigreeelor a evidențiat particularitățile tipice ale moștenirii autozomal recesive a FC: afectarea ambelor sexe cu frecvență egală, apariția bolii la frați proveniți din părinți clinic sănătoși și riscul de recurență de 25% pentru fiecare sarcină. Studiile de caz prezentate demonstrează valoarea practică a metodei clinico-genealogice în identificarea familiilor cu risc înalt, orientarea investigațiilor moleculare, stabilirea diagnosticului precoce și formularea recomandărilor de consiliere genetică. De asemenea, au fost evidențiate dificultățile întâlnite în practica medicală, inclusiv consangvinitatea, neconcordanțele de filiație biologică și reacțiile psihologice ale familiilor la confirmarea diagnosticului.

În concluzie, metoda clinico-genealogică rămâne un instrument indispensabil în diagnosticul și consilierea genetică a familiilor afectate de fibroza chistică, contribuind la confirmarea modelului de transmitere, estimarea riscului genetic și optimizarea măsurilor de prevenție.

Cuvinte-cheie: fibroză chistică, metodă clinico-genealogică, arbore genealogic, moștenire autozomal recesivă, consiliere genetică, risc genetic.

Keywords: *cystic fibrosis, clinical-genealogical method, pedigree analysis, autosomal recessive inheritance, genetic counseling, genetic risk.*

Introduction

The presence of a family member affected by cystic fibrosis (CF) is the most common reason for seeking consultation with a geneticist for genetic counseling (GC), which represents one of the most important steps in the prevention of CF in high-risk families [1,2].

The parents of an affected child are clinically healthy but are heterozygous carriers of mutations in the *CFTR* gene. The genetic risk of CF recurrence is high (25%). Genetic counseling of families affected by CF in the Republic of Moldova is characterized by several challenges, including difficulties in clinical and molecular diagnosis (due to the limited spectrum of mutations available for testing), the absence of a neonatal screening program, and the lack of reliable data on the prevalence of CF in the Moldovan population.

A previous analysis of the *CFTR* mutation spectrum demonstrated that Moldovan patients predominantly carry severe and rare mutations. These mutations can be identified in 61.43% of cases, whereas 38.57% of *CFTR* mutations remain undetected. The allele frequencies of the mutations identified in Moldova are as follows: F508del – 53.21%, G542X – 1.79%, 2789+5G>A – 1.07%, 2184insA – 1.07%, N1303K – 0.71%, 3849+10 kbC>T – 0.71%, and 1898+1G>A – 0.71% [3,4].

The clinical-genealogical method is the principal analytical approach used in genetic counseling practice. It is applied to establish the hereditary nature of a disease, determine the mode of inheritance of a pathogenic gene, and analyze genetic linkage. Technically, the method consists of two stages: pedigree construction and pedigree analysis [1,5-7].

Objective: To evaluate the effectiveness of the clinical-genealogical method in predicting the genetic risk of cystic fibrosis (CF) in families with a high genetic risk.

Materials and Methods. A pedigree analysis was conducted in 82 families comprising 91 children aged from 1 month to 18 years (49 boys and 42 girls) over the period from 2001 to 2025. In each case, detailed information was recorded in the patient's medical file regarding the patient and his or her relatives, including the proband's siblings, parents, the siblings of the parents, and other family members.

Particular attention was paid to collecting information on early childhood deaths due to pneumonia or diarrhea, as well as cases of chronic respiratory diseases and chronic pancreatitis among relatives on both the paternal and maternal sides of the family. Information regarding relatives affected by infertility on both sides of the family was also considered essential.

Based on the collected information, graphical pedigrees were constructed using the standard symbols recommended in the literature on clinical-genealogical analysis.

In addition to family history data, other sources of medical and genealogical information were utilized, including hospital discharge summaries, outpatient medical records, and related documentation.

Results and Discussion. In our study cohort, families with no more than two children predominated. Consequently, in many cases, the child affected by CF was the only affected individual in the family, making it difficult to establish the recessive mode of inheritance based solely on pedigree analysis. Nevertheless, the genetic risk for each subsequent child in such families remains 25%. Therefore, relatives of families in which a patient with CF has been diagnosed constitute a high-risk group and should undergo genetic evaluation. During genetic counseling of families with a confirmed diagnosis of CF, DNA testing was performed to determine the genetic status of the affected individual and his or her parents. The results of molecular genetic testing were explained to the parents, and a conclusion regarding the magnitude of the genetic risk was provided. Couples in which both partners were heterozygous carriers of a CFTR pathogenic variant represented the most common family type. In these families, offspring segregation follows the classic Mendelian ratio of 1 unaffected non-carrier : 2 heterozygous carriers : 1 affected individual. Consequently, the recurrence risk of cystic fibrosis for each pregnancy is 25%.

Large families in which the autosomal recessive mode of inheritance of CF can be clearly traced through pedigree analysis are relatively rare. The pedigree of Family K. is presented as an example (Fig. 1).

Case 1. The diagnosis of CF was first established in a 3-year-old girl (III,9), who was admitted to the intensive care unit in critical condition with complicated pneumonia. Clinical-genealogical analysis revealed that the family had three older healthy children, while the patient's brother (III,6) had died at the age of 7 months from diarrhea. The mother's obstetric history was notable for two miscarriages (II,5 and II,7) occurring during early pregnancy.

Of the 11 children born in this family, 3 (III,6; III,9; and III,15) were affected by CF. Two of them (III,6 and III,15) have since died, whereas the remaining 8 children (4 sons and 4 daughters) are healthy. In Family K., the male-to-female ratio among the offspring was 5:6, while the ratio of affected to unaffected children was 3:11, indicating that approximately one-quarter of the children were affected by CF (Fig. 1).

A distinctive feature of this family was their strong religious beliefs. As a result, every pregnancy was carried to term. Although the parents understood that they were carriers of a CF-causing mutation, they declined further genetic evaluation and did not limit childbearing. The parents consented to genetic testing of their affected daughter, in whom both disease-causing CFTR mutations were identified (F508del/F508del).

Following the diagnosis of CF in the family, six more children were born (three sons and three daughters), one of whom (III,15) was affected by CF. The parents declined genetic testing of their healthy children.

It should be noted that the clinical manifestations of CF varied considerably among the affected children in this family. In patient III,6, CF initially presented with an intestinal syndrome, which remained the predominant clinical manifestation throughout the course of the disease.

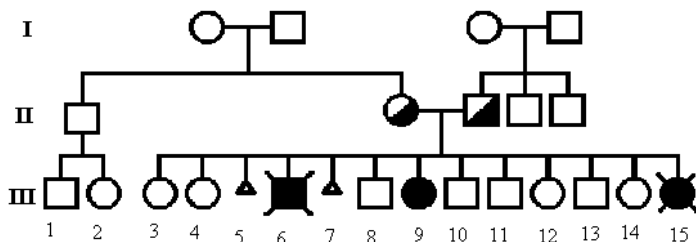


Figure 1. Family pedigree demonstrating the autosomal recessive inheritance of cystic fibrosis in Family K.

According to the mother, the child developed pneumonia against a background of severe malnutrition, with a body weight not exceeding 5 kg at the age of 7 months, and persistent steatorrhea. He died at 7 months of age. During his lifetime, a diagnosis of CF was not established. This can be attributed to the limitations of CF diagnostics in our country during the late 1980s.

The affected daughter (III,9), who has the mixed form of CF, is currently 27 years old. Her disease is characterized by a severe clinical course, including chronic colonization of the respiratory tract by *Pseudomonas aeruginosa*, marked respiratory and pancreatic insufficiency, chronic cor pulmonale, and impaired nutritional status.

The onset of disease in her younger sister (III,15) occurred at 1.5 months of age, presenting with cough and dyspnea. Given the family history, diagnostic testing for CF was performed, allowing the diagnosis to be confirmed before the age of 2 months. However, despite the timely initiation of therapy, the child died at the age of 8 months (Fig. 1).

Particular attention should be paid to several practical aspects that play an important role in the genetic counseling of families at high risk for CF:

1. The possibility of consanguinity between the parents should be carefully excluded. It is important to determine whether the parents are related, share the same surname, or originate from the same geographic region. This consideration is of particular importance in families affected by CF [6].
2. One should also consider the possibility of extramarital conception [1,6]. This is particularly important in diagnostically challenging situations when the pedigree does not correspond to an autosomal recessive pattern of CF inheritance. In such cases, ethical issues may arise. In my practice, there have been instances where

women acted in this way in order to give birth to a healthy child. A physician has no right to disclose such information in order to protect the interests of the family.

Case 2. The following case illustrates this issue. In 2001, a mother of four children consulted a geneticist. Three of her children were presumed to have died from CF: II,1 at 4 months of age, II,3 at 4 months, and II,4 at 4.5 months; all were daughters. The only surviving child at the time of consultation was a healthy 10-year-old son (II,2). The pedigree of Family Z. is shown in Figure 2.

No prenatal DNA diagnostics for CF had been performed in this family. The diagnosis of CF in the last deceased daughter had been established by a pathologist postmortem. The woman expressed a desire to have another child. DNA testing of the parents was proposed in order to identify carrier status of *CFTR* mutations.

The common *CFTR* mutations found in the Moldovan population were not identified in this family. The family was therefore considered non-informative. The parents were informed that, under the current conditions in our country, prenatal diagnosis of CF would be ineffective in their case. At the same time, they were advised that expanding the panel of tested mutations might potentially allow identification of the underlying cause of CF in this family.

The couple decided to proceed with another pregnancy and did not follow the geneticist's recommendation to further evaluate whether the family could be informative for additional *CFTR* mutations.

During pregnancy, prenatal DNA testing of the fetus was performed for 11 common *CFTR* gene mutations outside of the Republic of Moldova (Odintsovo, Russia). The following mutations were analyzed: F508del, del21kb, del1507, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, G542X, W1282X, and N1303K. None of these mutations were detected. The analysis revealed that the presumed father was not the biological father of the child. Our colleagues communicated this information to us, and the couple was informed that the risk of having a child with CF in this family was low (1/960) (see Fig. 2).

A girl was born at term at 39 weeks of gestation, with a birth weight of 3100 g and an Apgar score of 8/8. She was followed by a pediatrician and pulmonologist during the first year of life with visits every three months.

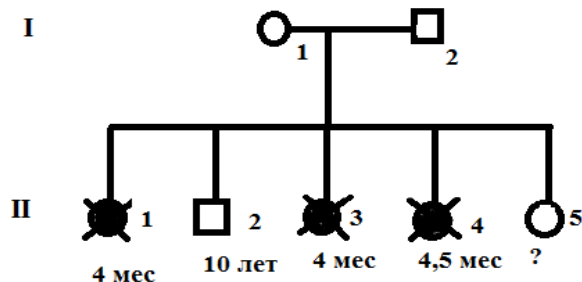


Figure 2. Pedigree of Family Z.

At 3.5 months of age, she experienced an acute respiratory viral infection followed by acute obstructive bronchitis. The family physician, aware of the family history, made a preliminary diagnosis of “CF?”. Subsequent investigations clearly ruled out cystic fibrosis.

3. Particular attention should be paid to the presence of CF cases in the family (especially those confirmed at the molecular level). This represents an indication for CF testing in any family member presenting with phenotypic features of the disease.

Case 3. Figure 3 shows the pedigree of Family V., in which three children died from CF. The father of these children (II,6) has a niece (III,1 – proband), aged 3 years, who over the past year experienced two episodes of bilateral prolonged pneumonia and suffers from pancreatitis.

From the medical history, it is known that the proband’s parents (II,1 and II,2) were treated for infertility for six years; the desired pregnancy occurred spontaneously. The girl was born at term at 38 weeks of gestation, with a birth weight of 3800 g. Until the age of 2 years, she developed appropriately and had satisfactory weight gain. From the age of 2 years, she developed intestinal dysbiosis, undigested stools, frequent diarrhea of unclear etiology, and failure to thrive.

Given the family history, the patient was tested for CF, and the diagnosis was confirmed. This can be explained by the fact that the girl’s father (II,2) is a carrier of a *CFTR* gene mutation, as is his brother (II,6), while the mother (II,1) was also found to be heterozygous for a *CFTR* mutation. The accumulation of CF cases in the pedigree facilitated diagnosis and subsequent genetic counseling in this family.

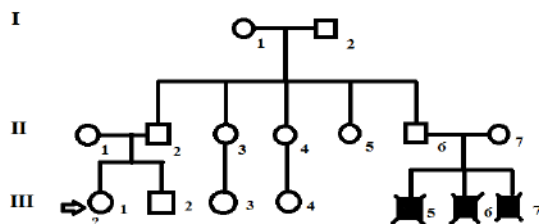


Figure 3. Pedigree of Family V.

It is important to note that physicians in routine clinical practice often encounter difficulties in diagnosing hereditary diseases, particularly in establishing an accurate clinical diagnosis of cystic fibrosis (CF). These challenges are largely related to the psychological responses that arise within affected families. Typically, upon first being informed of such a diagnosis, parents may demonstrate confusion, denial, or even aggression. A common argument is that all family members are healthy and that no such disease has ever been reported among their relatives.

In cases where an affected child is born in a second marriage, while healthy children exist from previous marriages, this fact is often used as a strong argument against the diagnosis during discussions with the physician. Such complex situations have been encountered in my practice when a child with CF was born in a second marriage in couples where each partner already had children from previous relationships.

As an example, the pedigree of Family L. is presented (Fig. 4).

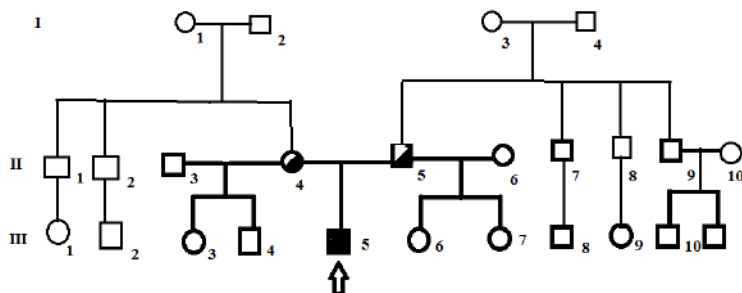


Figure 4. Pedigree of Family L.

Case 4. In this family, both spouses (II,4 and II,5) had healthy children from their first marriages. The wife has a daughter (III,3) and a son (III,4), while the husband has two daughters (III,6 and III,7). Each spouse also has siblings (the woman has two

brothers and her husband has three brothers), all of whom have healthy children. All relatives in the extended family are healthy.

In the second marriage, the couple had a son diagnosed with CF. The diagnosis was established at the age of 2 months. The parents, both carriers of the F508del mutation, transmitted it to their son, whose genotype was F508del/F508del.

The complexity of genetic counseling in this case was related to the parents' psychological state: they were not prepared to accept the information, refused to listen to the physician, and displayed aggressive behavior. A sense of distrust toward the geneticist and unjustified resentment initially developed and was subsequently followed by depressive reactions in the father.

Case 5. Figure 5 illustrates the pedigree of a family in which a son affected by cystic fibrosis (III,3) was born following an incestuous parent–offspring relationship between a father (I,1) and his adult daughter (II,1). The mother of II,1 (I,2) gave birth to her daughter out of wedlock and reported having relationships with more than one partner at the time of conception; consequently, the biological paternity of II,1 was unknown. Subsequently, during her marriage to I,3, she gave birth to a son (II,2). Following the death of her first husband, I,2 married I,1. Subsequently, a consanguineous parent–offspring relationship occurred between I,1 and his stepdaughter (II,1). It was later established that II,1 was in fact the biological daughter of I,1, although neither party was aware of this biological relationship at the time (Fig. 5).

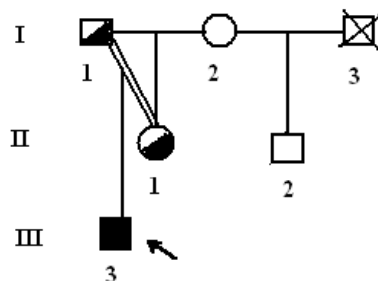


Figure 5. Pedigree of family F.

Consanguineous marriage (incest) between first-degree relatives (father and daughter).

Both individuals involved in the parent–offspring relationship (I,1 and II,1) were heterozygous carriers of the same pathogenic *CFTR* variant. This finding was established only after cystic fibrosis had been diagnosed in their affected son (III,3). The child's grandmother (I,2) disclosed the relationship between her husband and his

stepdaughter because it had been the cause of a longstanding family conflict. Subsequent molecular genetic testing confirmed the biological paternity of I,1 in relation to II,1. Thus, the characteristic pedigree features of cystic fibrosis (CF), reflecting its autosomal recessive mode of inheritance, were as follows:

- The disease manifested within a single generation among siblings, while the parents remained clinically unaffected (horizontal pattern of inheritance).
- The proportion of affected siblings among all offspring of a given parental couple was approximately 25%.
- Consanguineous unions were frequently observed among the parents of affected individuals, increasing the likelihood that offspring would inherit two mutant alleles of common ancestral origin. Males and females were affected with equal frequency.
- Matings between an affected individual and an unaffected partner resulted in unaffected offspring, provided that the unaffected partner was not a heterozygous carrier. The larger the number of children in a family, the greater the probability of having more than one affected child.

Conclusions

1. The principal value of a pedigree lies in its ability to provide a clear, accurate, and permanent record of genetic information within a family.
2. The application of the clinical-genealogical method, including pedigree construction, is essential in all families affected by cystic fibrosis.
3. A detailed analysis of a properly constructed pedigree may facilitate the diagnosis of cystic fibrosis, confirm its autosomal recessive mode of inheritance, and contribute to the assessment of genetic risk.

Reference

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Учебное пособие. М., 2007, 448 с.
2. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.
3. Barbova N., Egorov V., Darii M., Sciuca S. Molecular diagnosis of cystic fibrosis in the population of the Republic of Moldova. Journal of Cystic Fibrosis. Supplement: Abstracts of the 38th ECFC, Brussels, Belgium, 10-13 June 2015. Vol. 14. Supl.1, June 2015, p. 55.
4. Sciuca S., Barbova N., Balanetchi L., Eremciuc R., Pronoza M. National Registry of patients with cystic fibrosis in the Republic of Moldova in 2009-2014. Journal of Cystic Fibrosis. Supplement: Abstracts of the 38th ECFC, Brussels, Belgium, 10-13 June 2015. Vol.14. Supl.1, June 2015, p. 137.
5. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика: учебник. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
6. Harper P. S. Practical Genetic Counselling. 7th ed. CRC Press, 2010.
7. Bennett R. L. The Practical Guide to the Genetic Family History. Wiley-Liss, 2010.

FIBROZA CHISTICĂ LA ADOLESCENT — CAPCANĂ DE DIAGNOSTIC: PREZENTARE DE CAZ

Mădălina Andreea Donos¹², Lorena Mihaela Manole¹², Elena-Lia Spoială¹²,
Dana-Teodora Anton-Păduraru¹², Elena Cojocaru¹², Lăcrămioara Ionela Butnariu¹²,
Gabriela Ghiga¹², Gabriela Păduraru¹², Nicoleta Gimiga¹², Alina Mariela Murgu¹²,
Laura Mihaela Trandafir¹²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

² Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România

Introducere. Fibroza chistică (FC) este o boală genetică autosomal recesivă severă, cauzată de mutații ale genei CFTR. Deși manifestările respiratorii domină tabloul clasic, o minoritate de pacienți se prezintă cu afectare hepatică predominantă, generând întârzieri diagnostice cu consecințe grave. Raportăm un caz de FC diagnosticată la vârsta de 15 ani, la un pacient cu ciroză hepatică decompensată drept manifestare principală.

Materiale și metode. Pacient de sex masculin, 15 ani și 3 luni, internat în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, pentru scădere ponderală marcată (6–7 kg/2 luni), inapetență și fatigabilitate. S-au efectuat evaluare clinică, biologică, imagistică (IRM abdominal), endoscopică, spirometrie, iontoforeză și test genetic pentru FC (38 mutații).

Rezultate. Examenul clinic a evidențiat torace emfizematos, splenomegalie și semne de malabsorbție. IRM-ul a confirmat ciroza hepatică macronodulară decompensată cu hipertensiune portală, splenomegalie și formațiuni chistice pancreatice. EDS a decelat varice esofagiene grad I și gastroduodenită purpurică. Iontoforeza a fost intens pozitivă (NaCl = 113 mmol/L; VN < 60 mmol/L), iar testul genetic a identificat mutația F508del în status homozigot. Spirometria a relevat disfuncție ventilatorie restrictivă moderată-severă (FEV1 = 45%, FVC = 53%), iar cultura din spută a izolat *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus sp.*

Concluzii. FC poate debuta cu manifestări hepatice dominante (ciroză decompensată, hipertensiune portală), mai ales în absența screeningului neonatal. Diagnosticul a necesitat coroborarea iontoforezei, testului genetic și tabloului clinic multisistemic. Severitatea afectării pulmonare și a colonizării bacteriene la momentul diagnosticului sunt consecința întârzierii stabilirii diagnosticului în absența screeningului neonatal.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, ciroză hepatică, diagnostic tardiv, mutație F508del, adolescent

SCINTIGRAFIA DE PERFUZIE PULMONARĂ ÎN BOLILE BRONHOPULMONARE LA COPIL: INTEGRARE DIAGNOSTICĂ, MONITORIZARE FUNCȚIONALĂ ȘI CORELAȚII CLINICO-BIOLOGICE

Alina Dănilă^{1,2}, Eva Gudumac^{1,2}, Jana Bernic^{1,2}, Valeria Dănilă²

1 IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

*2 IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Scintigrafia de perfuzie pulmonară cu macroagregate de albumină marcate cu Technetiu-99m este o metodă funcțională prin care se apreciază distribuția regională a fluxului sanguin pulmonar. La copil, utilitatea investigației depășește simpla identificare a unui defect de perfuzie. Ea permite estimarea contribuției funcționale a fiecărui plămân și, atunci când tehnologiile permit, a unor teritorii lobare sau segmentare modificate structural [1, 2].

Articolul reflectă modul în care datele scintigrafice pot fi corelate cu markerii inflamatori sistemici și cu parametrii funcției respiratorii în fibroza chistică, displazia bronhopulmonară, bronșiectazii și unele afecțiuni obstructive cronice. Sunt analizate interpretarea segmentară, limitele evaluării izolate a hipoperfuziei, corelarea cu proteina C reactivă, citokinele proinflamatorii și spirometria, precum și elementele metodologice necesare pentru studii pediatrice prospective. Privite împreună, aceste date pot descrie mai nuanțat severitatea bolii și pot ajuta la diferențierea leziunilor sechelare stabile de procesele inflamatorii active, atunci când tabloul clinic susține această interpretare. Utilizată selectiv, scintigrafia poate contribui la stadializarea funcțională, monitorizarea evoluției și planificarea conduitei conservatoare sau chirurgicale în patologia bronhopulmonară cronică pediatrică.

Cuvinte-cheie: scintigrafie pulmonară, perfuzie regională, copil, bronșiectazii, fibroză chistică, displazie bronhopulmonară, spirometrie, biomarkeri inflamatori.

Abstract

Regional pulmonary perfusion scintigraphy with Technetium-99m-labelled macroaggregated albumin is a functional imaging method used to assess the distribution of pulmonary blood flow. In children with chronic bronchopulmonary disease, its value is not confined to the detection of perfusion defects. It may also quantify the functional contribution of each lung and, in selected cases, of affected lobar or segmental territories [1-3].

This article discusses segmental perfusion analysis, the relationship between perfusion abnormalities and systemic inflammatory biomarkers, and the complementary role of respiratory function testing. Evidence from bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, bronchiectasis and obstructive airway disease supports the use of regional

functional imaging as part of an integrated diagnostic and monitoring strategy. A methodological framework for prospective paediatric studies is outlined, with emphasis on standardized acquisition, quantitative interpretation, inflammatory profiling, pulmonary function assessment and careful consideration of radiation exposure.

Keywords: lung scintigraphy, regional perfusion, children, bronchiectasis, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, spirometry, inflammatory biomarkers.

Introducere

Afecțiunile bronhopulmonare cronice la copil evoluează neuniform, iar aprecierea lor doar prin criterii clinice sau morfologice poate lăsa neclară componenta funcțională regională. Un copil cu bronșiectazii localizate, fibroză chistică cu distribuție lobară inegală sau sechele după displazie bronhopulmonară poate avea arii pulmonare asemănătoare radiologic, dar diferite ca aport funcțional. În acest cadru, explorările care cuantifică perfuzia regională aduc informații complementare tomografiei computerizate și probelor funcționale respiratorii.

Scintigrafia de perfuzie pulmonară cu Technetiu-99m macroagregate de Albumină (99mTc-MAA) vizualizează distribuția radiofarmaceuticului în patul capilar pulmonar și, indirect, distribuția fluxului sanguin regional. În pediatrie, indicația se formulează cu prudență, prin raportare la întrebarea clinică, la principiul justificării și la optimizarea dozei. Metoda rămâne totuși relevantă atunci când se urmărește contribuția funcțională a unui teritoriu pulmonar, severitatea hipoperfuziei, dinamica evolutivă sau evaluarea preoperatorie [1, 2].

Materiale și metode

Lucrarea reprezintă o sinteză narativă cu orientare metodologică, elaborată prin analiza literaturii de specialitate privind scintigrafia de perfuzie pulmonară la copil, bolile bronhopulmonare cronice pediatrice, markerii inflamatori sistemici și explorările funcționale respiratorii. Au fost integrate ghiduri și recomandări de medicină nucleară pediatrică, date clinice din displazia bronhopulmonară, fibroza chistică, bronșiectazii și astm, precum și repere din protocoalele clinice naționale relevante. Accentul cade pe analiza regională, pe interpretarea atentă a defectelor de perfuzie și pe construirea unui model de evaluare multidimensională, aplicabil atât în practica clinică, cât și în cercetarea pediatrică. Abordarea pornește de la relația dintre substratul structural, expresia funcțională regională pulmonară și activitatea inflamatorie sistemică [1-8].

Rezultate și discuții

Indicații clinice ale scintigrafiei de perfuzie pulmonară la copil

În patologia bronhopulmonară pediatrică, scintigrafia de perfuzie nu are rol de investigație de rutină. Valoarea ei apare atunci când răspunde unei întrebări clinice concrete: cât contribuie un plămân, un lob sau un segment modificat structural la funcția globală; cât de importantă este hipoperfuzia într-o zonă cu bronșiectazii; ce impact funcțional au sechelele postinfecțioase; cum se prezintă distribuția perfuziei la copilul cu displazie bronhopulmonară persistentă; sau ce rezervă funcțională rămâne înaintea unei intervenții chirurgicale.

Investigația devine utilă mai ales când există o discordanță între aspectul morfologic și manifestările clinice. Tomografia poate evidenția leziuni întinse, dar nu precizează întotdeauna cât din teritoriul afectat mai participă la funcția pulmonară. În asemenea situații, cuantificarea perfuziei regionale poate orienta monitorizarea, poate completa stratificarea severității și poate susține argumentarea deciziei terapeutice, inclusiv chirurgicale [1-3].

Analiza segmentară a perfuziei pulmonare

Principiul scintigrafiei de perfuzie constă în aprecierea distribuției relative a radiofarmaceuticului în arborele vascular pulmonar. În raportarea curentă, fiecare plămân poate fi evaluat global și regional, prin împărțirea câmpurilor pulmonare în zone superioare, medii și inferioare. În centrele în care achiziția și software-ul permit, se pot obține estimări lobare sau segmentare. Rezultatul se exprimă procentual din perfuzia pulmonară totală, ceea ce permite comparația între plămâni, între regiuni și între examinări succesive [1-3].

La copilul fără afectare pulmonară semnificativă, perfuzia este relativ echilibrată, cu o contribuție ușor mai mare a plămânului drept, explicabilă prin volumul său anatomic. În poziție ortostatică, perfuzia bazală poate fi mai accentuată prin efect gravitațional. Aceste repere au valoare orientativă și se interpretează cu rezervă la copilul mic, la pacientul examinat în decubit sau la copiii cu deformări toracice, antecedente chirurgicale ori malformații pulmonare. Interpretarea corectă rămâne contextuală și se leagă de datele clinice și imagistice disponibile.

În bolile bronhopulmonare cronice, hipoperfuzia regională poate avea mecanisme diferite: reducerea patului vascular prin distrucție parenchimatoasă, vasoconstricție hipoxică secundară obstrucției bronșice, atelectazie persistentă, fibroză, sechele inflamatorii sau compresie vasculară. Scintigrafia nu stabilește singură etiologia defectului, dar precizează dimensiunea lui funcțională. Această diferență este importantă în cazurile în care modificările radiologice par extinse, dar valoarea funcțională reală a teritoriului afectat rămâne incertă.

Studiile pediatrice au susținut utilitatea analizei cantitative în displazia bronhopulmonară, fibroză chistică și astm. În displazia bronhopulmonară, scorurile lobare și clasificările semiquantitative ale defectelor perfuzionale s-au corelat cu severitatea clinică, dar au arătat și situații în care clasificarea bazată pe necesarul de oxigen nu reflectă complet heterogenitatea ventilație/perfuzie [9-11]. În fibroza chistică, defectele de perfuzie pot apărea precoce, uneori înainte ca spirometria să exprime deplin afectarea regională [12].

În practica clinică și în cercetare, valoarea scintigrafiei crește atunci când raportarea este suficient de standardizată. O descriere utilă include contribuția procentuală a fiecărui plămân, localizarea zonelor hipoperfuzate, caracterul focal sau difuz al defectelor, concordanța cu datele structurale și, când există examinări anterioare, dinamica modificărilor [1-3].

Corelarea perfuziei regionale cu inflamația sistemică

Inflamația cronică participă la evoluția fibrozei chistice, a bronșiectaziilor și a displaziei bronhopulmonare. Procesele inflamatorii persistente favorizează remodelarea bronșică, afectarea vasculară, hipoxia regională și pierderea progresivă a funcției respiratorii. Markerii inflamatori sistemici - proteina C reactivă, interleukina-6, interleukina-8, factorul de necroză tumorală alfa, fibrinogenul sau procalcitonina în contexte infecțioase - pot sugera activitatea procesului patologic, dar nu localizează teritoriul pulmonar afectat [4, 5, 8].

Din punct de vedere metodologic, biomarkerii pot fi grupați în markeri ai inflamației sistemice, cum sunt proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogenul, leucocitoza și neutrofilia; markeri utili în contexte infecțioase sau de severitate, cum este procalcitonina; și citokine proinflamatorii, în special IL-6, IL-8 și TNF- α . Această delimitare reduce riscul unor interpretări exagerate și permite o corelare mai atentă între activitatea biologică și extinderea hipoperfuziei segmentare/lobare.

Integrarea markerilor biologici cu scintigrafia adaugă dimensiunea regională care lipsește analizelor de laborator. Un defect perfuzional stabil, neschimbat la examinări succesive și neînsoțit de activitate inflamatorie sistemică, poate corespunde unei sechele fibroase sau unui teritoriu cronic compromis. În schimb, accentuarea hipoperfuziei într-un lob, asociată cu creșterea proteinei C reactive, a interleukinelor proinflamatorii și cu agravare clinică, susține un proces activ, infecțios sau inflamator-obstructiv, cu condiția ca interpretarea să fie făcută în context clinic.

Literatura privind corelația directă dintre scintigrafia pulmonară și citokinele serice la copii este încă limitată. Există însă date solide despre legătura dintre inflamația sistemică și funcția pulmonară, mai ales în fibroza chistică. Nivelurile crescute ale proteinei C reactive și ale interleukinei-6 au fost asociate cu funcție pulmonară mai redusă și cu evoluție clinică mai severă. În exacerbări, scăderea markerilor inflamatori după tratament se poate însoți de ameliorarea parametrilor funcționali respiratori [4, 5].

Aceste corelații se interpretează cu prudență, deoarece un biomarker inflamator crescut nu explică, în mod direct și izolat, apariția unui anumit defect de perfuzie. În absența unor date care să demonstreze cauzalitatea, relația dintre inflamația sistemică și hipoperfuzia regională se descrie mai adecvat ca asociere sau concordanță biologicofuncțională, cu valoare complementară în aprecierea activității bolii. În această logică, scintigrafia descrie localizarea și extensia afectării funcționale, iar biomarkerii sugerează activitatea sistemică a procesului.

Într-un studiu pediatric, relația dintre perfuzie și inflamație poate fi analizată prin corelații între procentul de perfuzie al unei regiuni și valorile markerilor biologici. Se poate examina, de exemplu, asocierea dintre perfuzia lobului afectat și proteina C reactivă, interleukina-6 sau interleukina-8. În evaluările longitudinale, modificarea perfuziei după tratament poate fi comparată cu dinamica markerilor inflamatori, cu mențiunea că numărul mic de pacienți și heterogenitatea etiologică pot limita puterea statistică.

Relația cu spirometria și explorările funcționale respiratorii

Spirometria rămâne metoda standard de evaluare funcțională respiratorie la copilul cooperant, de regulă după vârsta de aproximativ 6 ani. Parametrii principali sunt volumul expirator forțat în prima secundă (VEF1/FEV1), capacitatea vitală forțată (CVF/FVC), raportul FEV1/FVC și fluxurile expiratorii medii, inclusiv FEF25-75%. Interpretarea se realizează conform standardelor ATS/ERS actualizate, cu respectarea criteriilor de acceptabilitate și reproductibilitate [7].

Limita spirometriei este caracterul global al rezultatului. Un FEV1 aparent acceptabil nu exclude zone regionale hipoperfuzate sau slab ventilate, mai ales în stadiile inițiale ale bolilor cronice ori în afectările focalizate. Invers, un FEV1 redus nu arată care teritoriu pulmonar contribuie cel mai mult la deficit. De aceea, corelarea cu scintigrafia poate clarifica distribuția anatomic-funcțională a bolii.

În astmul bronșic, studiile cu scintigrafie de ventilație/perfuzie au arătat că pot exista anomalii regionale chiar la copiii cu FEV1 relativ păstrat. Defectele perfuzionale și ventilația neomogenă s-au asociat mai ales cu parametrii căilor aeriene mici, precum MMEF/FEF 25-75%, ceea ce sugerează că analiza segmentară/lobară poate surprinde modificări pe care spirometria globală nu le evidențiază complet [6].

În fibroza chistică și bronșiectazii, asocierea dintre scăderea funcției ventilatorii și neomogenitatea perfuzională este mai ușor de înțeles clinic. Distrucția bronhopulmonară cronică, obstrucția prin secreții, infecția persistentă și remodelarea vasculară evoluează segmentar. În aceste cazuri, scintigrafia are valoare mai ales pentru aprecierea contribuției funcționale a unui lob sau segment înaintea unei decizii terapeutice, inclusiv chirurgicale.

La copiii mai mici, spirometria poate fi imposibilă sau insuficient reproductibilă. În această situație, pot fi utilizate metode alternative, cum sunt oscilometria de impuls sau tehnica oscilațiilor forțate, dacă sunt disponibile. Ele nu înlocuiesc scintigrafia, dar pot completa interpretarea prin măsurarea rezistenței și reactanței căilor aeriene în respirație liniștită.

Modele clinice în care scintigrafia poate aduce informație suplimentară

Displazia bronhopulmonară

Displazia bronhopulmonară este una dintre patologii în care neomogenitatea ventilație/perfuzie poate persista pe termen lung. Studiile cu scintigrafie de perfuzie și SPECT au arătat că severitatea funcțională regională nu coincide întotdeauna cu gradarea clinică tradițională. Unii copii prezintă afectare perfuzională semnificativă fără manifestări clinice proporționale, în timp ce alții au necesar crescut de oxigen prin mecanisme complexe, fără afectare uniformă a tuturor teritoriilor pulmonare [9-11].

În cercetare, scintigrafia poate contribui la diferențierea unor fenotipuri funcționale: afectare predominant perfuzională, mismatch ventilație/perfuzie extins sau distribuție relativ conservată în ciuda unui istoric neonatal sever. O asemenea stratificare poate fi

utilă în aprecierea riscului de intoleranță la efort, hipoxemie persistentă sau hipertensiune pulmonară secundară [10, 11].

Fibroza chistică

În fibroza chistică, procesul patologic începe frecvent la nivelul căilor aeriene mici și se distribuie neuniform. Obstrucția bronșică, infecția cronică, hipoxia locală și remodelarea vasculară pot produce hipoperfuzie regională. Studiile clinice regionale au arătat că scintigrafia pulmonară poate detecta reducerea sau absența perfuziei în teritoriile afectate, oferind un indicator funcțional al extinderii proceselor fibroase și bronșiectatice [12].

În monitorizare, scintigrafia nu se suprapune tomografiei computerizate de înaltă rezoluție. Tomografia descrie bronșiectaziile, atelectaziile și fibroza; scintigrafia apreciază impactul funcțional regional. Asocierea celor două metode devine utilă când decizia clinică depinde de întrebarea dacă un teritoriu modificat structural mai contribuie semnificativ la funcția pulmonară [7, 12].

Bronșiectaziile copilului

Bronșiectaziile reprezintă un model clinic în care scintigrafia poate avea valoare aplicativă. În protocolul clinic național din Republica Moldova, scintigrafia pulmonară este inclusă printre investigațiile care pot evidenția reducerea sau absența perfuziei în sectoarele afectate [8]. Această informație este importantă în formele localizate, refractare la tratament conservator, când se discută rezecția segmentară sau lobară [8].

În evaluarea preoperatorie, perfuzia relativă a lobului sau segmentului bolnav poate contribui la estimarea pierderii funcționale postoperatorii. Un teritoriu profund hipoperfuzat, cu bronșiectazii distruse și infecții repetate, are altă semnificație decât un lob cu modificări structurale moderate, dar cu contribuție perfuzională încă importantă. Decizia rămâne clinică și multidisciplinară, însă scintigrafia reduce incertitudinea privind valoarea funcțională a teritoriului propus pentru rezecție [1, 2, 8].

Afecțiunile obstructive cronice

În astm și în alte sindroame obstructive, scintigrafia nu este metodă de primă linie. Ea poate avea valoare de cercetare pentru înțelegerea heterogenității ventilație/perfuzie. Defectele regionale pot apărea prin bronhoconstricție, obstrucție a căilor aeriene mici și vasoconstricție hipoxică locală. În practica obișnuită, indicația se justifică atent, iar metodele neiradiante rămân preferabile atunci când întrebarea clinică poate fi rezolvată prin spirometrie, oscilometrie, imagistică structurală sau monitorizare clinică.

Integrarea datelor într-un model metodologic pediatric

Pentru valorificarea științifică a observațiilor clinice, metodologia se definește înaintea colectării datelor. Un design adecvat poate fi studiul prospectiv observațional, cu includerea copiilor diagnosticați cu o patologie bronhopulmonară cronică, evaluați fie în perioadă stabilă, fie standardizat înainte și după tratament. În centrele cu număr redus

de cazuri, studiul transversal analitic, completat ulterior prin urmărire longitudinală, poate reprezenta o soluție realistă.

Criteriile de includere vor preciza diagnosticul de bază, vârsta, starea clinică la momentul examinării și posibilitatea efectuării probelor funcționale respiratorii. Criteriile de excludere delimitează situațiile care pot distorsiona interpretarea: infecții acute recente, exacerbări severe necontrolate, contraindicații pentru procedură, intervenții chirurgicale pulmonare recente sau anomalii cardiace cu impact major asupra perfuziei pulmonare.

Setul minim de investigații include scintigrafia de perfuzie pulmonară, determinarea markerilor inflamatori și evaluarea funcției respiratorii. Pentru scintigrafie se raportează procentul de perfuzie pentru fiecare plămân, distribuția pe regiuni și, dacă este posibil, un indice de neomogenitate. Pentru laborator pot fi selectate proteina C reactivă, hemoleucograma, fibrinogenul, procalcitonina în contexte infecțioase și, în funcție de resurse, citokine precum IL-6, IL-8 și TNF- α . Funcția respiratorie se evaluează prin spirometrie conform standardelor ATS/ERS, iar la copilul mic prin oscilometrie sau alte metode adaptate vârstei [1-8].

Analiza statistică se stabilește din etapa de protocol. În funcție de distribuția variabilelor, se pot utiliza coeficienții Pearson sau Spearman pentru corelații, modele de regresie pentru identificarea predictorilor funcției respiratorii și teste pereche pentru evaluările longitudinale. Rezultatele se prezintă cu coeficient de corelație, intervale de încredere și valoare p, evitându-se concluziile cauzale atunci când designul studiului nu le permite.

Integrarea practică a datelor

Modelul poate fi aplicat etapizat. Evaluarea pornește de la tabloul clinic și de la întrebarea clinică formulată pentru investigație. Urmează documentarea substratului structural prin radiografie, tomografie computerizată de înaltă rezoluție sau alte metode indicate, apoi explorarea funcției respiratorii adaptată vârstei, determinarea biomarkerilor inflamatori și indicarea selectivă a scintigrafiei de perfuzie. Rezultatele sunt interpretate împreună, nu separat, pentru a stabili conduita de monitorizare, tratamentul conservator sau oportunitatea unei evaluări chirurgicale.

Tabelul 1 sintetizează modul de integrare a datelor scintigrafice, biologice, funcționale, imagistice și clinice. Structura poate fi folosită atât în evaluarea individuală a pacientului, cât și în elaborarea unui protocol prospectiv de cercetare pediatrică [1-8]. Acest mod de prezentare reduce riscul interpretării izolate a hipoperfuziei și facilitează corelarea defectelor regionale cu activitatea inflamatorie, substratul structural și impactul funcțional global. Tabelul delimitează rolul fiecărei componente: scintigrafia cuantifică distribuția funcțională regională, biomarkerii sugerează activitatea procesului inflamator, iar funcția respiratorie și datele clinice stabilesc semnificația practică a modificărilor identificate.

Tabelul 1. Integrarea datelor scintigrafice, biologice și funcționale în evaluarea copilului cu boală bronhopulmonară cronică

Componenta evaluată	Indicatori principali	Interpretare clinică	Utilizare în studiu
Scintigrafie de perfuzie	Perfuzie dreapta/stânga; distribuție regională; defecte focale sau difuze; indice de neomogenitate	Apreciază contribuția funcțională a teritoriilor pulmonare și extensia hipoperfuziei	Variabilă imagistică principală; comparații între regiuni și monitorizare longitudinală
Biomarkeri inflamatori	CRP, VSH, fibrinogen, leucocite; IL-6, IL-8, TNF- α ; PCT în contexte infecțioase	Sugerează activitate inflamatorie sistemică sau infecțioasă, fără localizare anatomică	Corelații cu perfuzia regională; evaluarea răspunsului la tratament
Funcție respiratorie	VEF1/FEV1, CVF/FVC, FEV1/FVC, FEF25-75%; oscilometrie la copilul mic	Măsoară impactul global asupra ventilației și rezistenței căilor aeriene	Corelații cu hipoperfuzia și cu indicele de neomogenitate
Imagistică structurală	Radiografie, tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT), ecografie în contexte selectate	Precizează leziunile morfologice: bronșiectazii, atelectazii, fibroză, malformații	Confirmă substratul anatomic al defectelor funcționale
Date clinice	Exacerbări, SpO ₂ , necesar de oxigen, tuse cronică, toleranță la efort, indicații chirurgicale	Conferă semnificație practică modificărilor paraclinice	Stratificarea severității și definirea obiectivelor de monitorizare

Precauții metodologice și limite

Scintigrafia pulmonară utilizează radiație ionizantă, iar la copil acest aspect impune o justificare clară a fiecărei examinări. Indicația se raportează la întrebarea clinică și la alternativele disponibile. Repetarea investigației are sens numai atunci când rezultatul poate modifica conduita sau poate răspunde unei ipoteze de cercetare aprobate etic [1-3].

O altă limită este lipsa specificității etiologice. Hipoperfuzia poate însoți inflamația activă, fibroza, atelectazia, obstrucția bronșică sau modificările vasculare secundare. Din acest motiv, interpretarea izolată a scintigrafiei este insuficientă. Valoarea metodei crește atunci când este integrată cu datele clinice, tomografia computerizată, markerii inflamatori și explorările funcționale respiratorii [1-3, 8].

În studiile pediatrice, numărul mic de pacienți și diversitatea etiologică pot limita generalizarea rezultatelor. Analiza este mai robustă atunci când se concentrează pe o patologie bine definită sau include subgrupuri descrise suficient. Raportarea

tratamentelor curente, a statutului infecțios, a intervalului față de ultima exacerbare și a calității tehnice a examinării reduce riscul unor interpretări nesigure.

Concluzii

Scintigrafia de perfuzie pulmonară oferă o perspectivă funcțională care nu poate fi dedusă complet din examenul clinic, din spirometrie sau din imagistica structurală. La copilul cu boală bronhopulmonară cronică, metoda poate documenta distribuția hipoperfuziei, contribuția funcțională a fiecărui plămân și impactul regional al leziunilor cronice [1-3].

Corelarea datelor scintigrafice cu markerii inflamatori și cu funcția respiratorie poate ajuta la diferențierea afectării sechelare stabile de activitatea inflamatorie curentă, cu condiția ca interpretarea să rămână prudentă și clinic contextualizată. Pentru cercetare, un protocol care combină analiza segmentară a perfuziei, biomarkerii sistemici și spirometria poate genera indicatori utili pentru monitorizare, stratificare și evaluarea răspunsului la tratament [4-7].

Aplicată selectiv, cu respectarea principiilor de radioprotecție pediatrică și cu raportare standardizată, scintigrafia pulmonară poate deveni o componentă valoroasă a evaluării multidisciplinare în fibroza chistică, bronșiectazii, displazie bronhopulmonară, malformații bronhopulmonare și sechele postinfecțioase. Integrarea literaturii internaționale cu experiența clinică națională poate susține ipoteze de cercetare mai apropiate de practica pediatrică și dezvoltarea unor protocole locale de monitorizare funcțională [1-20].

Bibliografie

1. Ciofetta G, Piepsz A, Roca I, Fisher S, Hahn K, Sixt R, et al. Guidelines for lung scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(9):1518-1526. doi:10.1007/s00259-007-0485-3.
2. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM Practice Guideline for Lung Scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012;40(1):57-65. doi:10.2967/jnmt.111.101386.
3. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Le Roux PY, Alatri A, Bauer RW, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2429-2451. doi:10.1007/s00259-019-04450-0.
4. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, et al. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2012;12:3. doi:10.1186/1471-2466-12-3.
5. Sagel SD, Thompson V, Chmiel JF, Montgomery GS, Nasr SZ, Perket E, et al. Effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on systemic inflammation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):708-717. doi:10.1513/AnnalsATS.201410-493OC.
6. Dai ZK, Chen IC, Chen JY, et al. Correlation of pulmonary 99mTc-DTPA ventilation and 99mTc-MAA perfusion scans with pulmonary function tests in asymptomatic asthmatic children. *Nucl Med Commun*. 2003;24(7):785-792. doi:10.1097/00006231-200307000-00012.
7. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST.
8. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; USMF «Nicolae Testemițanu». Bronșiectazii la copil. Protocol clinic național PCN-126. 3rd ed. Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2025. Available

from: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2025/06/Protocol-clinic-național-„Bronșiectaziila-copil”-ediția-III-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.534-din-19.06.2025.pdf>.

9. Soler C, Figueras J, Roca I, et al. Pulmonary perfusion scintigraphy in the evaluation of the severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol*. 1997;27(1):32-35. doi:10.1007/s002470050064.
10. Kjellberg M, Björkman K, Robinson PD, Sinding M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical grading in relation to ventilation/perfusion mismatch measured by single photon emission computed tomography. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(12):1206-1213. doi:10.1002/ppul.22751.
11. Kjellberg M, Björkman K, Robinson PD, et al. Ten-year-old children with a history of bronchopulmonary dysplasia have regional abnormalities in ventilation perfusion matching. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(5):602-609. doi:10.1002/ppul.24273.
12. Balanețchi L, Selevestru R, Balan A, Krušelnițaia E, Gudumac E, Șciuca S. The diagnostic significance of pulmonary scintigraphy in children with cystic fibrosis. *Clinical Studies*. 2018;28-30. Available from: <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/20586>.
13. Gudumac E, Dănilă A, Pisarenco A, Dănilă V, Șciuca S. Emfizemul lobar congenital - urgență în practica chirurgiei pediatrice. Rezultate la distanță. In: *Pediatria fără frontiere*. Chișinău; 2025. p. 199-211. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/230859.
14. Șciuca S, Coropceanu I, Dănilă A, Palii I, Gudumac E. Malformații ale arborelui bronșic asociate cu anomalii vasculare la copii. In: *Anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale la copii. Probleme. Perspective*. 110 ani de la nașterea acad. Natalia Gheorghiu. Chișinău; 2025. p. 41-48. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/226991.
15. Șciuca S, Coropceanu I, Dănilă A, Gudumac E. Anomalii bronșice la copii - repere diagnostice imagistice. In: *Pediatria fără frontiere*. Chișinău; 2025. p. 191-198. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/230858.
16. Șciuca S, Dănilă A, Selevestru R, Mindru E, David A, Coropceanu I, et al. Varietatea anatomică a malformațiilor bronșice la copii. In: *Pediatria - specialitate multidisciplinară. Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, ediția a 8-a*. Chișinău; 2024. p. 26. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209383.
17. Gudumac E, Dănilă A, Șciuca S. Malformații bronhopulmonare la copiii prematuri - riscuri și soluții. In: *Copilul prematur - realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară*. Chișinău; 2024. p. 30-35. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/219215.
18. Gudumac E, Dănilă A, Mindru E, Ciochină M, Prutean V, Șciuca S. Complicații pulmonare și pleurale în pneumonii la copii - riscuri și soluții. In: *Actualități în pneumologia copilului*. Chișinău; 2023. p. 14-20. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/194444.
19. Gudumac E, Dănilă A. Pleurezie tuberculoasă - dificultăți de diagnostic în practica chirurgiei toracice. In: *Chirurgie pediatrică: cazuri clinice*. Chișinău; 2022. p. 20-25. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/199282.
20. Gudumac E, Dănilă A, Crivceanschi E. Pneumonia distructivă bacteriană. In: *Chirurgie pediatrică: cazuri clinice*. Chișinău; 2020. p. 19-28. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/199244.

EVALUAREA COMORBIDITĂȚILOR CARDIOMETABOLICE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU OBEZITATE: CORELAȚII CLINICE, ANTROPOMETRICE ȘI BIOLOGICE

*Lorena Mihaela Manole¹, Laura Otilia Boca^{1,3},
Mădălina Andreea Donos^{1,3}, Lia Elena Spoială^{1,3}, Ioana Vasiliu^{2,3}, Gabriela
Ghiga^{1,3}, Gabriela Păduraru^{1,3}, Nicoleta Gimiga^{1,3},
Iulia Margasoiu^{1,4}, Laura Mihaela Trandafir^{1,3}*

¹Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași, România;

²Departamentul Științe Morfo-Funcționale I, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași, România;

³Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sfânta Maria", Iași, România;

Introducere – importanța subiectului: Obezitatea pediatrică constituie o afecțiune multifactorială, cu implicații metabolice, cardiovasculare, ortopedice și psihosociale încă din perioada copilăriei. Prezența excesului ponderal la vârste mici se asociază frecvent cu dislipidemie, tulburări ale metabolismului glucidic, hipertensiune arterială și afectare hepatică metabolică, configurând un profil de risc care poate persista până la vârsta adultă. Recunoașterea timpurie a acestor modificări este esențială pentru inițierea unor măsuri de prevenție și tratament adaptate. Studiul de față urmărește evaluarea comorbidităților întâlnite la copiii și adolescenții cu obezitate și evidențierea importanței unei abordări diagnostice precoce și multidimensionale.

Materiale și metode: Studiul a inclus 175 de copii și adolescenți diagnosticați cu obezitate, dintre care 90 de sex feminin și 85 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani, vârsta medie fiind de $12,2 \pm 3,36$ ani. Pacienții au fost evaluați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria” Iași, în perioada ianuarie 2024 - decembrie 2024. Pentru fiecare pacient au fost analizate date antropometrice, parametri ai compoziției corporale, markeri ai metabolismului glucidic și lipidic, precum și prezența comorbidităților metabolice, hepatice și cardiovasculare. Datele colectate au fost centralizate și prelucrate statistic utilizând programul SPSS.

Rezultate: În lotul studiat, 47,43% dintre pacienții cu obezitate au prezentat cel puțin o comorbiditate asociată. Cele mai frecvent identificate au fost steatoza hepatică, hipertensiunea arterială, dislipidemia și rezistența la insulină. Analiza statistică a evidențiat o asociere semnificativă între severitatea obezității și numărul comorbidităților prezente, cu valoare $p < 0,05$. În ceea ce privește metabolismul glucidic, valorile insulinemiei și ale indicelui HOMA-IR s-au corelat pozitiv cu indicele de masă corporală, circumferințele corporale, masa adiposă totală și raportul talie-înălțime. De asemenea, scorul z al indicelui de masă corporală s-a corelat pozitiv cu raportul talie-înălțime, insulinemia și indicele HOMA-IR, sugerând că severitatea excesului ponderal este asociată cu un profil metabolic mai nefavorabil. Toți pacienții

incluși în studiu au beneficiat de recomandări individualizate, adaptate particularităților clinice și comorbidităților identificate. Acestea au vizat optimizarea alimentației, promovarea unui stil de viață sănătos și creșterea nivelului de activitate fizică.

Concluzii: Obezitatea pediatrică se asociază frecvent cu modificări metabolice, hepatice și cardiovasculare, care pot fi prezente chiar în absența unei simptomatologii evidente. În acest context, evaluarea clinică, biologică și imagistică are un rol esențial în identificarea precoce a pacienților cu risc crescut. Rezultatele studiului susțin necesitatea unei abordări multidisciplinare, individualizate și inițiate precoce, cu scopul de a limita progresia comorbidităților și de a îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții copiilor și adolescenților cu obezitate.

Cuvinte-cheie: obezitate pediatrică, comorbidități metabolice, risc cardiometabolic, steatoză hepatică, rezistență la insulină, intervenție multidisciplinară

ASSESSMENT OF CARDIOMETABOLIC COMORBIDITIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY: CLINICAL, ANTHROPOMETRIC, AND BIOLOGICAL CORRELATIONS

Lorena Mihaela Manole¹, Laura Otilia Boca^{1,3}, Mădălina Andreea Donos^{1,3}, Lia Elena Spoială^{1,3}, Ioana Vasiliu^{2,3}, Gabriela Ghiga^{1,3}, Gabriela Păduraru^{1,3}, Nicoleta Gimiga^{1,3}, Iulia Margasoiu^{1,4}, Laura Mihaela Trandafir^{1,3}

¹ Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Department of Mother and Child, 700115 Iași, România

² Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Department of Morphofunctional Sciences I, Iași, România

³ Saint Mary Emergency Children Hospital Iași, România

Introduction – Relevance of the Topic: Pediatric obesity is a multifactorial condition with metabolic, cardiovascular, orthopedic, and psychosocial implications that may become evident from early childhood. Excess body weight during childhood and adolescence is frequently associated with dyslipidemia, impaired glucose metabolism, elevated blood pressure, and metabolic liver involvement, contributing to a risk profile that may persist into adulthood. Early recognition of these abnormalities is essential for the timely initiation of preventive and therapeutic strategies adapted to each patient's clinical profile. The present study aimed to assess obesity-associated comorbidities in children and adolescents and to emphasize the importance of early, comprehensive, and multidimensional diagnostic evaluation.

Materials and Methods: The study included 175 children and adolescents diagnosed with obesity, comprising 90 females and 85 males, aged between 5 and 18 years, with a mean age of 12.2 ± 3.36 years. The patients were evaluated at the “Sf. Maria” Emergency Clinical Hospital for Children in Iași between January and December 2024. For each patient, anthropometric data, body composition parameters, markers of glucose and lipid metabolism, and the presence of metabolic, hepatic, and cardiovascular comorbidities were analyzed. The collected data were centralized and statistically processed using SPSS software.

Results: In the study group, 47.43% of patients with obesity presented at least one associated comorbidity. The most frequently identified comorbidities were hepatic steatosis, arterial hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance. Statistical analysis revealed a significant association between the severity of obesity and the number of comorbidities identified, with a $p\text{-value} < 0.05$. Regarding glucose metabolism, fasting insulin levels and the HOMA-IR index showed positive correlations with body mass index, body circumferences, total fat mass, and waist-to-height ratio. Additionally, BMI z-score was positively correlated with waist-to-height ratio, fasting insulin levels, and HOMA-IR index, suggesting that greater severity of excess adiposity is associated with a less favorable metabolic profile. All patients included in the study received individualized recommendations adapted to their clinical characteristics and associated comorbidities. These interventions focused on nutritional optimization, promotion of a healthy lifestyle, and increased physical activity.

Conclusions: Pediatric obesity is frequently associated with metabolic, hepatic, and cardiovascular abnormalities, which may be present even in the absence of overt clinical symptoms. In this context, clinical, biological, and imaging-based assessment plays an essential role in the early identification of patients at increased cardiometabolic risk. The findings of this study support the need for an early, individualized, and multidisciplinary approach aimed at limiting the progression of obesity-related comorbidities and improving the prognosis and quality of life of children and adolescents with obesity.

Keywords: *pediatric obesity, metabolic comorbidities, cardiometabolic risk, hepatic steatosis, insulin resistance, multidisciplinary intervention*

REVIU ANUAL AL CAZURILOR DE PERSISTENȚĂ A DUCTULUI ARTERIAL LA COPIII PREMATURI DIN SECȚIA REANIMARE NOU-NĂSCUȚI DE NIVEL III

Victoria Sisoiev¹, Curteanu Ala²

1 – Secția reanimare și terapie intensivă nou-născuți,

2 – Laboratorul științific de perinatologie,

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Persistența ductului arterial (PDA) la copiii prematuri rămâne a fi o tema care stârnește diverse controverse și discuții în abordarea sa. În continuare nu există un consens unic în conduita PDA la copiii prematuri. Metodele de tratament variază de la intervenții preventive chiar și la pacienții asimptomatici, tratament farmacologic sau chirurgical la cei simptomatici, tactici expectative și non-farmacologice.

Numeroase studii clinice randomizate controlate și meta-analize recente nu au reușit în mare măsură să demonstreze că tratamentul activ precoce îmbunătățește rezultatele clinice cruciale, cum ar fi mortalitatea, displazia bronhopulmonară (DBP), hemoragia intraventriculară (HIV) sau enterocolita necrozantă (EUN).

Scopul lucrării: evaluarea asocierii PDA cu sechele neonatale grave (DBP, EUN, HIV) și impactul asupra mortalității, precum și identificarea factorilor de risc. Evaluarea eficacității tratamentului farmacologic cu Acetaminofen (Paracetamol).

Rezultate. În structura morbidității copiilor cu PDA hemodinamic intensiv predomină sindromul detresei respiratorii (92%), sepsisul (83%) și pneumonia congenitală (88%), urmate de hipoglicemia tranzitorie (55%), EUN (42%), HIV de gradele II și III (36%), retardul de dezvoltare intrauterin (35%), DBP (25%), hemoragia trahe-bronșică (14%), hemoragia gastrointestinală (8%), sindromul CID (5%) și hipotensiunea neonatală (18%).

Concluzii. PDA hemodinamic intensiv are un impact major asupra morbidității și mortalității neonatale a copiilor prematuri, născuți la termenul sub 32 s.g. Copiii prematuri mari cu PDA, nu prezintă semnificație clinică, fiind o stare ce se rezolvă fiziologic fără a influența patologiile asociate.

Cuvinte cheie: *Ductul arterial, copil prematur, tratament, persistența ductului arterial (PDA).*

ANNUAL REVIEW OF CASES OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PREMATURE INFANTS FROM THE LEVEL III NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

Introduction. Patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants remains a topic that raises various controversies and discussions in its approach. There is still no consensus on the management of PDA in premature infants. Treatment methods vary from preventive interventions even in asymptomatic patients, pharmacological or

surgical treatment for symptomatic ones, expectant and non-pharmacological treatments.

Numerous randomized controlled clinical trials and recent meta-analyses have largely failed to demonstrate that early active treatment improves crucial clinical outcomes, such as mortality, bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH) or necrotizing enterocolitis (NEC).

Aim of the study: to assess the association of PDA with serious neonatal outcomes (BPD, NEC and IVH) and the impact on mortality, as well to identify risk factors. To evaluate the efficacy of pharmacological treatment with Acetaminofen (Paracetamol).

Results. In the structure of morbidity of children with intensive PDA, Respiratory Distress Syndrome (92%), Sepsis (83%) and Congenital Pneumonia (88%), followed by Transient Hypoglycemia (55%), NEC (42%), IVH grades II or III (36%), Intrauterine Growth Restriction (35%), BPD (25%), Tracheobronchial Hemorrhage (14%), Gastrointestinal Hemorrhage (8%), CID Syndrome (5%) and Neonatal Hypotension (18%).

Conclusions. Significant hemodynamic PDA has a major impact on neonatal morbidity and mortality of premature children, born under 32 weeks of gestation. Large premature babies with PDA do not present clinical significance, being a condition that resolves physiologically without influencing the associated pathologies.

Keywords: Ductus Arteriosus, premature child, Patent ductus arteriosus (PDA) treatment.

Persistența ductului arterial (PDA) la copiii prematuri rămâne a fi o temă care stârnește diverse controverse și discuții în abordarea sa. În continuare nu există un consens unic în conduita PDA la copiii prematuri. Metodele de tratament variază de la intervenții preventive chiar și la pacienții asimptomatici, tratament farmacologic sau chirurgical la cei simptomatici, tactici expectative și non-farmacologice.

Numeroase studii clinice randomizate controlate și meta-analize recente nu au reușit în mare măsură să demonstreze că tratamentul activ precoce îmbunătățește rezultatele clinice cruciale, cum ar fi mortalitatea, displazia bronhopulmonară (DBP), hemoragia intraventriculară (HIV) sau enterocolita necrozantă (EUN). Unele studii sugerează chiar potențiale efecte negative, în special un risc crescut de DBP și mortalitate la nou-născuții profunzi prematuri. Metodele intervenționale (ligaturarea chirurgicală, tehnicile transcater), deși realizează închiderea anatomică, prezintă și riscuri semnificative și dovezi insuficiente despre rezultate clinice îmbunătățite. Având în vedere ratele ridicate de închidere spontană a ductului arterial, chiar și la nou-născuții extrem prematuri, lipsa beneficiilor dovedite alături de potențialele efecte negative ale intervențiilor, o schimbare de paradigmă către o abordare expectantă sau conservatoare câștigă teren. Această abordare pune accentul pe îngrijirea de susținere, minimizarea intervențiilor și poate fi completată de utilizarea judicioasă a corticosteroizilor postnatali la prematurii cu boală pulmonară semnificativă, ceea ce ar putea facilita indirect închiderea ductală prin abordarea inflamației subiacente [1].

O meta-analiză independentă din anul 2025, efectuată de grupul Cochrane, care a inclus 19 studii clinice care au implicat nou-născuți profund prematuri sau cu greutate mică la naștere și PDA hemodinamic semnificativ (definită variabil; cele două criterii ecocardiografice cele mai frecvente au fost diametrul $>1,5$ mm și/sau mărirea atriului stâng) nu a detectat diferențe în ratele mortalității intraspitalicești sau ale disfuncției bronho-pulmonare (DBP) între farmacoterapia precoce (inițiată în primele șapte zile de la naștere) și managementul expectativ (mortalitate: 9% versus 11% [RR 0,80, ÎI 95% 0,46-1,39] în șase studii clinice care au implicat 500 de participanți; BPD: 24% versus 26% [RR 0,90, ÎI 95% 0,62-1,29] în patru studii clinice care au implicat 339 de participanți) [2] de asemenea, nu a detectat diferențe în ratele mortalității în spital sau ale disfuncției bronho-pulmonare (DBP) între farmacoterapia foarte precoce (inițiată în 72 de ore după naștere) și managementul expectativ (mortalitate: 16% față de 13% [RR 1,2, ÎI 95% 0,96-1,51]; DBP: 42% față de 40% [RR 1,03, ÎI 95% 0,92-1,14]; 12 studii care au implicat 1797 de participanți, ratele altor morbidități (de exemplu, HIV de gradul III sau IV, ROP) au fost, de asemenea, similare între farmacoterapia precoce sau foarte precoce și managementul expectativ.

Sumar, aceste date susțin o abordare mai conservatoare, bazată pe fiziologie, a gestionării PDA-ului la nou-născuții prematuri. Închiderea spontană rămâne traiectoria dominantă pentru majoritatea sugarilor, chiar și printre cei născuți la limita viabilității [3]. Rata de închidere a PDA după tratamentul medical în studiile recente a fost deosebit de dezamăgitoare, realizându-se închiderea în doar 50-70% din cazuri [4]. Prin comparație, închiderea spontană a fost raportată la 35-40% dintre sugarii extrem de prematuri [5]. Prin urmare, diferența reală în ratele de închidere între grupurile tratate și cele netratate este modestă - doar 18-35%, nu 100%, așa cum se sugerează uneori. Fundamental, fiziologia închiderii ductale la sugarii prematuri reflectă procesele de dezvoltare observate *in utero*. În timp ce sugarii mai maturi realizează de obicei închiderea mai devreme, chiar și sugarii născuți la 23-24 de săptămâni de gestație își pot închide DPA spontan în timp. Această traiectorie de închidere întârziată, dar naturală, a fost documentată în mai multe cohorte [6].

Dovezile acumulate din studiile clinice randomizate (RCT) recente evidențiază o schimbare de paradigmă în gestionarea PDA. Închiderea farmacologică timpurie - considerată cândva o strategie preventivă standard - este din ce în ce mai puțin susținută de dovezi. Aceste studii sugerează că tratamentul timpuriu de rutină poate să nu îmbunătățească - și, în unele cazuri, poate agrava - rezultatele cheie, cum ar fi mortalitatea (probabil cel mai critic rezultat) și displazia bronhopulmonară (DBP). Deși BPD are propriile limitări ca o măsurare a sechelelor și poate să nu reflecte pe deplin ceea ce este cel mai semnificativ pentru familii și pacienți pe termen lung [7], o creștere a incidenței sale este totuși nedorită. Este important de menționat că aceste intervenții nu au demonstrat niciun beneficiu consistent în dezvoltarea neurologică. Având în vedere potențialul de vătămare și lipsa eficacității demonstrate, abordarea implicită nu ar trebui să mai fie închiderea timpurie automată. Managementul expectativ și conservator poate

oferi o alternativă mai sigură pentru mulți sugari prematuri, scutindu-i de expunerea inutilă la medicamente cu toxicitate sistemică și consecințe neclare pe termen lung.

Obiectivele unei conduite corecte sunt:

- Reducerea morbidității cauzate de efectele șuntării excesive stânga-dreapta și furtului ductal la nou-născuții prematuri: caracteristici clinice.
- Evitarea tratamentului inutil la nou-născuții care vor avea, probabil, închidere spontană fără sechele adverse ale PDA.
- Asigurarea tratamentului la timp al unui PDA semnificativ hemodinamic (hsPDA) la sugarii la care PDA contribuie sau agravează bolile respiratorii semnificative și/sau altă morbiditate neonatală.
- Identificarea prematurilor care sunt cei mai susceptibili de a beneficia de intervenție rămâne o provocare.

Abordări diferite - există variabilitate între centre în ceea ce privește gestionarea PDA hemodinamic semnificativ la copiii prematuri [8].

- Management expectativ doar cu măsuri generale de susținere.
- Terapie farmacologică precoce cu inhibitori ai ciclooxigenazei (COX) (de exemplu, ibuprofen, indometacin) sau acetaminofen (paracetamol).
- Alte intervenții care joacă un rol mai limitat includ:
 - Ligatura chirurgicală, care este în general rezervată sugarii cu morbiditate respiratorie substanțială care fie nu răspund la tratament, fie nu pot primi terapie farmacologică.
 - Închiderea transcater, care se efectuează în unele centre specializate cu expertiză și experiență în efectuarea tehnicilor transcater intervenționale.

Strategia terapiei farmacologice profilactice administrată tuturor nou-născuților extrem de prematuri, chiar și în absența dovezilor ecocardiografice ale unui hsPDA, nu este recomandată [9].

Terapia profilactică nu pare să reducă morbiditatea asociată cu PDA și expune în mod inutil mulți nou-născuți care nu ar fi dezvoltat niciodată PDA semnificative clinic la potențialele efecte negative asociate terapiei farmacologice.

Abordarea la IMSP IMșiC este să folosim o abordare de gestionare etapizată pentru nou-născuții prematuri cu PDA hemodinamic semnificativ, care începe doar cu îngrijire de susținere în majoritatea cazurilor. În caz de apariție a simptomelor caracteristice pentru PDA hemodinamic semnificativ (creșterea FiO₂, instabilitate hemodinamică, date radiografice caracteristice, suflu sistolic, puls periferic foarte intens ++++), se efectuează ecocardiografia pentru confirmarea diagnozei.

Unii pacienți pot necesita terapie de salvare pentru a induce închiderea PDA-ului. Pentru nou-născuții prematuri cu confirmare ecocardiografică a unui PDA hemodinamic semnificativ, care prezintă dependență de ventilator continuă ≥ 7 zile și/sau instabilitate hemodinamică persistentă (de exemplu, hipotensiune arterială care necesită terapie

vasoactivă, oligurie, acidoză lactică care nu sunt explicate altfel), se inițiază tratamentul farmacologic. Se utilizează Acetaminofen (paracetamol), fiind disponibil în soluție intravenoasă.

Dacă nou-născutul nu răspunde la două cure de terapie farmacologică și prezintă instabilitate clinică persistentă (de exemplu, dependență continuă de ventilator), se ia în considerare procedura chirurgicală de închidere. În experiența noastră cu abordarea actuală de management, acesta este un scenariu mai puțin frecvent.

Privitor la Acetaminofen (paracetamol) - dovezile acumulate sugerează că atât acetaminofenul oral, cât și cel intravenos reprezintă alternative rezonabile la terapia cu inhibitori ciclooxigenazei neselectivi la prematuri cu PDA [10]. În practica noastră se utilizează acetaminofenul ca agent de primă linie, 15 mg/kg per doză administrată intravenos sau enteral la fiecare șase ore, timp de trei până la șapte zile [11].

După a treia zi de tratament, se efectuează o ecocardiogramă pentru a evalua răspunsul la terapie. Dacă capul periferic (PDA) este închis, terapia poate fi întreruptă. Cu toate acestea, dacă rămâne deschis, administrarea de acetaminofen se continuă timp de șapte zile complete de tratament. Prematurilor care necesită un tratament de șapte zile, li se efectuează testele funcției hepatice.

Acetaminofenul a apărut ca alternativă a AINS pentru închiderea PDA, dar eficacitatea sa rămâne limitată. În studiul PDA-TOLERATE [12], închiderea ductală a avut loc la doar 27% dintre pacienți, cu rezultate deosebit de slabe la cei mai imaturi nou-născuți. Preocupările legate de siguranță sunt, de asemenea, mai puțin bine definite. Deși toxicitatea hepatică este recunoscută la adulți, nou-născuții prezintă o activitate pulmonară ridicată a citocromului P450, crescând posibilitatea toxicității pulmonare localizate și a stresului oxidativ [13]. Datele experimentale și observaționale sugerează o potențială afectare a dezvoltării pulmonare și leziuni asemănătoare DPB [14]. Alte preocupări includ riscul de colestază și osmolaritatea formulelor orale, care pot contribui la leziuni gastrointestinale, inclusiv perforație intestinală spontană - deși acest lucru rămâne speculativ și se bazează în mare parte pe rapoarte de caz și modele animale [15]. Studiul TREOCAPA [16], un studiu internațional de fază 2/3 care a implicat 43 de unități de terapie intensivă neonatală din 14 țări europene, a abordat în mod specific dacă acetaminofenul profilactic a crescut supraviețuirea fără morbiditate severă la 36 de săptămâni de vârstă postmenstruală. Studiul a utilizat o doză de încărcare (20–25 mg/kg) urmată de doze de întreținere timp de 5 zile, stratificate în funcție de vârsta gestațională (23–26 săptămâni și 27–28 săptămâni). În cele din urmă, rezultatele nu au susținut utilizarea profilactică a acetaminofenului pentru îmbunătățirea supraviețuirii fără morbiditate neonatală severă, ceea ce vine în concordanță cu constatările studiilor bazate pe AINS, conform cărora închiderea activă precoce nu se traduce neapărat în rezultate clinice îmbunătățite.

Managementul de susținere, non-intervențional, rămâne o piatră de temelie a îngrijirii PDA în multe centre, în special acolo unde accentul s-a mutat de la închiderea de rutină la observația ghidată fiziologic. Un domeniu de interes crescând este rolul

potențial al corticosteroizilor postnatați în promovarea constrictiei ductale, fie direct, fie indirect prin modularea inflamației sistemice.

Un studiu a demonstrat că administrarea de dexametazonă în jurul zilei 20 de viață la sugarii prematuri a fost asociată cu o reducere a diametrului ductal, unii sugari realizând o închidere completă [17]. Un alt studiu [18] a constatat că betametazona postnatală a fost asociată cu constrictia ductală la nou-născuții extrem prematuri și a concluzionat că „La copiii extrem de prematuri cu o afecțiune respiratorie severă la 3 săptămâni de viață, tratamentul oral cu betametazonă poate ajuta la întreruperea ventilației invazive și este asociat cu închiderea PDA. Ar putea reduce nevoia de tratament chirurgical sau endovascular care este asociat cu efecte adverse grave.”

Materiale si metode. Ne-am propus să cercetăm cazurile clinice cu PDA la copiii prematuri cu vârsta de gestație sub 32 s.g. (36 s.g.+6 zile) din secția Reanimare și terapie intensivă nou-născuți (RTI nou-născuți), IMSP IMȘIC, internați pe parcursul anului 2025.

Am analizat 164 fișe de observație a nou-născuților prematuri, născuți până la 32 s.g., internați în secția de RTI nou-născuți în anul 2025.

Scopul studiului a constat în evaluarea asocierii PDA cu sechele neonatale grave (DBP, enterocolita ulceronecrotică (EUN), HIV) și impactul asupra mortalității, precum și identificarea factorilor de risc. Evaluarea eficacității tratamentului farmacologic cu Acteomenofen (Paracetamol).

Rezultate. Copiii care au dezvoltat PDA hemodinamic intensiv, confirmat ecocardiografic au alcătuit 42% (69 copii) din grupul de copii prematuri sub 32 s.g.

În structura morbidității copiilor cu PDA hemodinamic intensiv predomină Sindromul detresei respiratorii (92%), sepsisul (83%) și pneumonia congenitală (88%), urmate de hipoglicemia tranzitorie (55%), EUN (42%), HIV gradele II sau III (36%), RDIU (35%), hemoragia trahe-bronșică (14%), hemoragia gastrointestinală (8%), sindromul CID (5%) și hipotensiunea neonatală (18%), Figura 1.

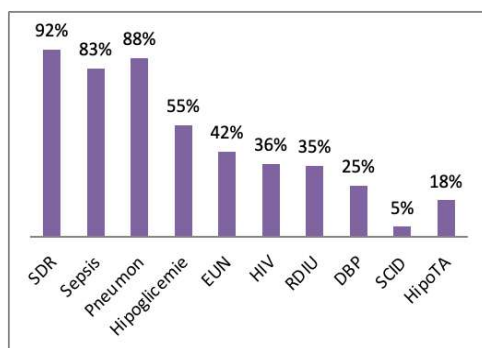


Figura 1. Structura morbidității neonatale asociate PDA

Din anamneza maternă predomină rezolvarea nașterii prin operație cezariană urgentă (87%), sarcinile multiple (68%), ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) (63%), preeclampsia (23%), corionamnionita (19%), pielonefrita cronică (43%), multiparitatea (76%). S-a determinat o rată insuficientă a curei complete cu corticosteroizi antenatal (27%), intervenție costeficace, ce îmbunătățește prognoza copilului prematur postnatal.

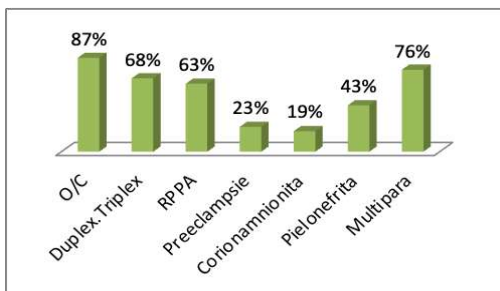


Figura 2. Anamneza maternă la nou-născuții incluși în studiu

Media greutății la naștere a copiilor cu PDA hemodinamic intensiv, născuți sub 32 s.g. a fost 1200g. Media scorului Apgar la 1 minut a fost 5 puncte și în minutul 2 de 6 puncte. Durata medie de aflare la ventilare artificială a fost de 8 zile și la CPAP nazal de 7 zile. Durata medie de spitalizare la etapa 1 până la transfer sau deces, a fost 13 zile. În structura mortalității la fel predomina SDR (97%) și sepsisul (97%), pneumonia congenitală (99%), EUN și HIV grad III-IV, câte 97% și 88% corespunzător. În majoritatea cazurilor închiderea farmacologică a PDA cu Acetaminofen (Paracetamol) a fost eficientă, în mediu curele au fost de 3-5 zile. Eșec de la închiderea farmacologică după 2 cure cu Paracetamol s-a determinat în 2 cazuri. Într-un caz s-a efectuat închiderea chirurgicală la 13 zile de viață, realizată cu succes.

Concluzii:

1. PDA hemodinamic intensiv are un impact major asupra morbidității și mortalității neonatale a copiilor prematuri, născuți la termenul sub 32 s.g. Copiii prematuri mari cu PDA, nu prezintă semnificație clinică, fiind o stare ce se rezolvă fiziologic fără a influența patologiile asociate.
2. Este necesară o abordare multidisciplinară, începând de la perioada antenatală, cu administrarea promptă a curei de corticosteroizi antenatali, ce influențează direct incidența complicațiilor grave ale prematurității (DBP, HIV, EUN). Implementarea conduitei expectative a PDA, prin menajarea minim invazivă a copilului prematur, a terapiei de ventilare artificială și administrarea judicioasă de fluide parenterale. Luarea în considerare a administrării de corticosteroizi postnatal după 20 zile de viață în cazurile cu eșec de închidere a PDA.

Bibliografie:

1. Anie Lapointe, Sarah Spénard, Wissam Shalish, Marc Beltempo, Guilherme Sant'Anna and Gabriel Altit. PDA in Prematurity: Rethinking a Decades-Old Debate in 2026 by Phoenix Plessas Azurduy.
2. Mitra S, Scrivens A, Fiander M et al. Tratament precoce versus tratament expectativ pentru canalul arterial permeabil semnificativ hemodinamic la sugarii prematuri. *Cochrane Database Syst Rev* 2025; 6:CD013278.
3. Semberova, J.; Sirc, J.; Miletin, J.; Kucera, J.; Berka, I.; Sebkova, S.; O'Sullivan, S.; Franklin, O.; Stranak, Z. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* 2017, 140, e20164258. [Google Scholar] [CrossRef].
4. de Carvalho Nunes, G.; Wutthigat, P.; Simoneau, J.; Beltempo, M.; Sant'Anna, G.M.; Altit, G. Natural evolution of the patent ductus arteriosus in the extremely premature newborn and respiratory outcomes. *J. Perinatol.* 2022, 42, 642–648.
5. Yang, M.; Chang, Y.S.; Ahn, S.Y.; Sung, S.I.; Jo, H.S.; Park, W.S. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus Is Feasible in the Peri-Viable Infants at 22–25 Gestational Weeks. *Biomedicines* 2022, 11, 78. [Google Scholar] [CrossRef].
6. Sung, S.I.; Chang, Y.S.; Kim, J.; Choi, J.H.; Ahn, S.Y.; Park, W.S. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23–28 weeks of gestation. *PLoS ONE* 2019, 14, e0212256. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Rolland, A.; Shankar-Aguilera, S.; Diomandé, D.; Zupan-Simunek, V.; Boileau, P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2015, 100, F55–F58. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
8. Clyman, R.I.; Hills, N.K. Patent ductus arteriosus (PDA) and pulmonary morbidity: Can early targeted pharmacologic PDA treatment decrease the risk of bronchopulmonary dysplasia? *Semin. Perinatol.* 2023, 47, 151718. [Google Scholar] [CrossRef]
9. De Klerk, J.C.A.; Engbers, A.G.J.; Van Beek, F.; Flint, R.B.; Reiss, I.K.M.; Völler, S.; Simons, S.H.P. Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front. Pediatr.* 2020, 8, 541. [Google Scholar] [CrossRef]
10. De Klerk, J.C.A.; Engbers, A.G.J.; Van Beek, F.; Flint, R.B.; Reiss, I.K.M.; Völler, S.; Simons, S.H.P. Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front. Pediatr.* 2020, 8, 541. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Callahan, K.P.; Kielt, M.J.; Feudtner, C.; Barkman, D.; Bamat, N.; Fierro, J.; Fiest, E.; DeMauro, S.B. Ranking Future Outcomes Most Important to Parents of Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* 2023, 259, 113455. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
12. Mitra S, Weisz D, Jain A, Jong G. Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2022; 27:63. Runte KE, Flyer JN, Edwards EM, et al. Variation of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2021; 148.
13. Ambalavanan N, Aucott SW, Salavitar A, et al. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* 2025; 155.
14. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminofen) pentru canalul arterial permeabil la sugarii prematuri sau cu greutate mică la naștere. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1:CD010061. Olowoyeye A, Nnamdi-Nwosu O, Manalastas M, Okwundu C. O meta-analiză în rețea a administrării intravenoase versus orale a acetaminofenului pentru permeabilitatea canalului arterial. *Pediatr Cardiol* 2023; 44:748.
15. Moronta SC, Bischoff AR, Ryckman KK și alții. Predictorii clinici și ecocardiografici ai răspunsului la tratamentul cu acetaminofen de primă linie la sugarii prematuri cu duct arterial permeabil semnificativ hemodinamic. *J Perinatol* 2024; 44:379.
16. Terrin G, Conte F, Oncel MY și alții. Paracetamol pentru tratamentul canalului arterial permeabil la nou-născuții prematuri: o revizuire sistematică și o meta-analiză. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101:F127.
17. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamolul pentru inducerea închiderii canalului arterial: este valid? *Arch Dis Child* 2013; 98:462.
18. Clyman, R.I.; Liebowitz, M.; Kaempf, J.; Erdevé, O.; Bulbul, A.; Håkansson, S.; Lindqvist, J.; Farooqi, A.; Katheria, A.; Sauberan, J.; et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J. Pediatr.* 2019, 205, 41–48.e46.

PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII CARDIOVASCULARE LA NOU-NĂSCUȚII CU HIDROPS FETAL NON-IMUN

Anastasia Neagu^{1,2}, Larisa Crivceanscaia^{1,2}

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Hidropsul fetal non-imun (HFNI) reprezintă expresia finală a insuficienței cardiace fetale și a decompensării hemodinamice intrauterine, fiind asociat cu mortalitate perinatală ridicată. Deși malformațiile cardiace congenitale (MCC) sunt recunoscute printre principalele cauze ale HFNI, impactul modificărilor cardiovasculare funcționale asupra prognosticului neonatal rămâne insuficient caracterizat.

Scopul studiului. Evaluarea particularităților afectării cardiovasculare la nou-născuții cu HFNI și identificarea potențialilor markeri de prognostic nefavorabil.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv descriptiv al nou-născuților cu HFNI internați în IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2018–2025. Din totalul de 39 cazuri de HFNI, 11 au prezentat afectare cardiovasculară. Au fost analizate modificările cardiace structurale și funcționale, indicele cardio-toracic (ICT), hipertensiunea pulmonară (HTP), tulburările de ritm și evoluția neonatală.

Rezultate. Din cele 11 cazuri analizate, 6 (54,5%) au supraviețuit, iar 5 (45,5%) au decedat. Anomalii ecocardiografice au fost identificate la 10 pacienți (90,9%), HTP la 5 (45,5%), iar tahicardie supraventriculară paroxistică la 2 (18,2%). O singură MCC critică – atrezie tricuspidiană asociată cu atrezie pulmonară – a fost diagnosticată antenatal și s-a soldat cu deces neonatal precoce. Cardiomegalia (ICT >0,60) a fost prezentă la 6 din 8 pacienți examinați radiologic (75%), iar toate cazurile cu ICT cuprins între 0,71 și 0,81 au avut evoluție letală. Hipertensiunea pulmonară severă și insuficiența valvulară semnificativă au fost observate predominant la pacienții cu prognostic nefavorabil.

Discuții. Datele obținute sugerează că severitatea disfuncției cardiovasculare poate avea o relevanță prognostică mai mare decât simpla prezență a unei MCC structurale. Faptul că majoritatea pacienților au prezentat modificări funcționale cardiovasculare, în timp ce doar un caz a avut o MCC critică, susține ipoteza că insuficiența cardiacă fetală, remodelarea cardiacă progresivă și creșterea postîncărcării ventriculare pot reprezenta mecanisme centrale în dezvoltarea HFNI. Asocierea constantă dintre cardiomegalia severă (ICT 0,71–0,81) și mortalitatea neonatală sugerează că ICT ar putea constitui un marker imagistic accesibil pentru stratificarea riscului. În plus, asocierea HTP severe cu evoluția letală indică persistența unei afectări hemodinamice majore după naștere. Din perspectiva chirurgiei cardiovasculare pediatrice, identificarea prenatală a MCC critice permite centralizarea cazurilor în centre specializate și optimizarea momentului intervenției cardiocirurgicale. În era chirurgiei neonatale moderne și a strategiilor

hibride, supraviețuirea unor pacienți cu HFNI de cauză cardiacă depinde tot mai mult de diagnosticul prenatal și de integrarea precoce într-un circuit multidisciplinar specializat.

Concluzii. Afectarea cardiovasculară a fost prezentă la peste un sfert dintre nou-născuții cu HFNI și s-a asociat cu mortalitate neonatală semnificativă. Rezultatele sugerează că cardiomegalia severă, hipertensiunea pulmonară avansată și disfuncția cardiovasculară progresivă pot reprezenta markeri de prognostic nefavorabil, independent de prezența unei MCC critice. Validarea acestor observații pe loturi mai mari ar putea contribui la dezvoltarea unor modele de stratificare precoce a riscului și la optimizarea selecției pacienților pentru management cardiochirurgical specializat.

Cuvinte-cheie: *hidrops fetal non-imun; indice cardio-toracic; hipertensiune pulmonară; factori predictivi.*

PROCESUL INFLAMATOR INTESTINAL LA COPIL LA DEBUT: ÎNTRE SUSPICIUNE CLINICĂ ȘI CONFIRMARE DIAGNOSTICĂ – RAPORT DE CAZ.

Mihu Ion^{1,2}, Ivas Tatiana² Mihu Ionuț², Sîmboteanu Valentina¹

¹ IMSP Institutul mamei și copilului. Chișinău, Republica Moldova.

² Universitatea de medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova.

REZUMAT

Introducere. Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă afecțiuni inflamatorii cronice ale tractului gastrointestinal, cu incidență în continuă creștere la vârsta pediatrică. Diagnosticul precoce al bolii Crohn rămâne o provocare, deoarece manifestările clinice inițiale sunt adesea nespecifice și pot fi confundate cu alte patologii digestive. Întârzierea diagnosticului poate conduce la progresia inflamației intestinale, afectarea statusului nutrițional și apariția complicațiilor. Scopul prezentului raport de caz a fost evidențierea etapelor diagnostice care au condus la confirmarea unei boli Crohn cu debut pediatric și evaluarea răspunsului precoce la terapia biologică.

Materiale și metode. A fost analizat cazul unui pacient de 11 ani, de sex masculin, internat în Secția Gastroenterologie Pediatrică pentru dureri abdominale cronice, hiporexie, rectoragii, anemie feriprīv și sindrom inflamator persistent. Evaluarea a fost realizată conform recomandărilor ESPGHAN și a inclus anamneză detaliată, examen clinic, investigații biologice, determinarea calprotectinei fecale, profil imunologic pentru boli inflamatorii intestinale, endoscopie digestivă superioară, ileocolonoscopie cu

biopsii și examinare histopatologică. Datele clinice, biologice și endoscopice au fost integrate pentru stabilirea diagnosticului final și alegerea conduitei terapeutice.

Rezultate. Pacientul prezenta o evoluție de aproximativ 3–4 luni caracterizată prin dureri abdominale recurente, hiporexie, paloare și scaune cu striuri de sânge. Examenul clinic a evidențiat constituție astenică (IMC 16,7 kg/m²), sensibilitate abdominală periombilicală și în flancul stâng, precum și semne de anemie. Investigațiile biologice au relevat anemie microcitară hipocromă (Hb 101 g/L), hipofieremie severă (2,3 μmol/L), VSH crescut până la 59 mm/h, proteina C-reactivă crescută și nivel crescut al interleukinei-6 (7,2 pg/mL), sugerând inflamație sistemică activă. Calprotectina fecală a fost pozitivă. Profilul imunologic a evidențiat ASCA IgA pozitiv, în timp ce pANCA, cANCA și alți markeri autoimuni au fost negativi. Colonoscopia cu ileoscopie terminală a evidențiat ileită terminală activă, caracterizată prin congestie mucoasă, hiperplazie granulară marcată, leziuni ulcerative superficiale și friabilitate accentuată la contact, în absența unor leziuni colice extinse. Endoscopia digestivă superioară a demonstrat gastropatie erozivă de reflux, duodenopatie eritematoasă și esofagopatie de reflux grad I. Testele pentru parazitoze intestinale au fost negative. Pe baza datelor clinice, biologice, imunologice și endoscopice s-a stabilit diagnosticul de boală Crohn cu afectare ileală și activitate inflamatorie moderată-severă. Având în vedere activitatea bolii și riscul evolutiv, s-a inițiat terapie biologică cu Golimumab în doză de inducție de 100 mg.

La reevaluarea efectuată după două săptămâni, pacientul a prezentat remisiune clinică precoce, caracterizată prin dispariția durerilor abdominale, normalizarea apetitului, ameliorarea stării generale și un adaos ponderal de aproximativ 2 kg, cu toleranță bună la tratament.

Concluzii. Boala Crohn la copil poate debuta prin manifestări clinice nespecifice și modificări biologice persistente, ceea ce poate întârzia diagnosticul. Asocierea anemiei feriprive, sindromului inflamator, pozitivității ASCA și ileitei terminale active a permis stabilirea precoce a diagnosticului. Colonoscopia cu explorarea ileonului terminal rămâne investigația esențială pentru confirmarea bolii. Inițierea timpurie a terapiei biologice a fost asociată cu un răspuns clinic favorabil și ameliorarea rapidă a statusului nutrițional, subliniind importanța diagnosticului precoce și a abordării multidisciplinare în managementul bolii Crohn pediatrice.

Cuvinte-cheie: boala Crohn, boală inflamatorie intestinală, copil, ileită terminală, ASCA, terapie biologică, Golimumab, diagnostic precoce.

INTESTINAL INFLAMMATORY DISEASE AT PEDIATRIC ONSET: FROM CLINICAL SUSPICION TO DIAGNOSTIC CONFIRMATION – A CASE REPORT

Ion Mihu^{1,2}, Tatiana Ivas², Ionuț Mihu², Șîmboteanu Valentina¹

¹ Institute of Mother and Child, Chișinău, Republic of Moldova

² Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

ABSTRACT

Introduction. Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract, with a steadily increasing incidence in the pediatric population. Early diagnosis of Crohn's disease remains challenging because initial clinical manifestations are often nonspecific and may mimic other gastrointestinal conditions. Delayed diagnosis may lead to progression of intestinal inflammation, nutritional impairment, and disease-related complications. The aim of this case report was to highlight the diagnostic pathway leading to the confirmation of pediatric-onset Crohn's disease and to evaluate the early response to biological therapy.

Materials and Methods. We analyzed the case of an 11-year-old boy admitted to the Pediatric Gastroenterology Department with chronic abdominal pain, poor appetite, rectal bleeding, iron-deficiency anemia, and persistent inflammatory syndrome. Diagnostic evaluation was performed according to ESPGHAN recommendations and included detailed medical history, physical examination, laboratory investigations, fecal calprotectin measurement, immunological profiling for inflammatory bowel disease, upper gastrointestinal endoscopy, ileocolonoscopy with biopsies, and histopathological assessment. Clinical, laboratory, immunological, and endoscopic findings were integrated to establish the final diagnosis and therapeutic strategy.

Results. The patient had a 3–4-month history of recurrent abdominal pain, decreased appetite, pallor, and blood-streaked stools. Physical examination revealed an asthenic constitution (BMI 16.7 kg/m²), periumbilical and left lower quadrant abdominal tenderness, and clinical signs of anemia. Laboratory investigations demonstrated microcytic hypochromic anemia (hemoglobin 101 g/L), severe iron deficiency (serum iron 2.3 μmol/L), elevated erythrocyte sedimentation rate (up to 59 mm/h), increased C-reactive protein levels, and elevated interleukin-6 (7.2 pg/mL), indicating active systemic inflammation. Fecal calprotectin was positive. Immunological testing revealed positive anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA IgA), whereas pANCA, cANCA, and other autoimmune markers were negative. Ileocolonoscopy demonstrated active terminal ileitis characterized by mucosal congestion, marked granular hyperplasia, superficial ulcerative lesions, and pronounced mucosal friability, without extensive colonic involvement. Upper gastrointestinal endoscopy revealed erosive reflux gastropathy, erythematous duodenopathy, and grade I reflux esophagopathy. Stool examinations for intestinal parasites were negative. Based on the clinical, laboratory,

immunological, and endoscopic findings, a diagnosis of ileal Crohn's disease with moderate-to-severe inflammatory activity was established. Considering disease severity and the risk of progression, induction therapy with golimumab (100 mg) was initiated. At the two-week follow-up assessment, the patient achieved early clinical remission, characterized by complete resolution of abdominal pain, normalization of appetite, improvement in general condition, and a weight gain of approximately 2 kg, with good treatment tolerance.

Conclusions. Pediatric Crohn's disease may initially present with nonspecific clinical manifestations and persistent inflammatory abnormalities, contributing to diagnostic delay. The combination of iron-deficiency anemia, systemic inflammation, positive ASCA serology, and active terminal ileitis enabled early diagnostic confirmation. Ileocolonoscopy with terminal ileum assessment remains the cornerstone investigation for establishing the diagnosis. Early initiation of biological therapy was associated with rapid clinical improvement and nutritional recovery, underscoring the importance of prompt diagnosis and a multidisciplinary approach in the management of pediatric Crohn's disease.

Keywords: *Crohn's disease, inflammatory bowel disease, pediatric patient, terminal ileitis, ASCA, biological therapy, golimumab, early diagnosis.*

INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă un grup de afecțiuni inflamatorii cronice ale tractului gastrointestinal, incluzând în principal boala Crohn și colita ulcerativă. În ultimele decenii, incidența și prevalența acestora au crescut constant la nivel mondial [1,3], inclusiv în populația pediatrică, unde aproximativ 20–25% dintre cazuri sunt diagnosticate înaintea vârstei de 18 ani [1,2].

Particularitățile BII la copil diferă de cele observate la adulți, debutul precoce fiind frecvent asociat cu afectare intestinală extinsă, activitate inflamatorie crescută și impact important asupra creșterii și dezvoltării. Manifestările clinice sunt heterogene și includ dureri abdominale recurente, diaree cronică, rectoragii, scădere ponderală și retard staturo-ponderal, dar pot fi prezente și manifestări extraintestinale, ceea ce poate întârzia orientarea diagnostică.

Diagnosticul BII la copil rămâne o provocare clinică, în special în stadiile incipiente, din cauza simptomatologiei nespecifice și a suprapunerii cu alte afecțiuni gastrointestinale pediatrice. Întârzierea diagnosticului poate avea consecințe importante asupra evoluției bolii și a prognosticului pe termen lung.

Conform recomandărilor actuale, confirmarea diagnosticului se bazează pe integrarea datelor clinice, biologice, endoscopice și histopatologice [4]. Ileocolonosopia cu biopsii multiple reprezintă investigația-cheie pentru stabilirea diagnosticului și diferențierea principalelor forme de boală inflamatorie intestinală, având un rol esențial în evaluarea extinderii și severității leziunilor [4,5].

În contextul creșterii continue a incidenței BII la copil și al dificultăților diagnostice întâlnite în practica clinică, prezentarea cazurilor de debut contribuie la îmbunătățirea recunoașterii precoce a bolii. Scopul prezentului raport de caz este de a evidenția parcursul diagnostic al unui copil cu debut de boală inflamatorie intestinală, subliniind elementele clinice și paraclinice care au permis stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului adecvat.

Scopul prezentului raport de caz este de a evidenția parcursul diagnostic al unui copil cu debut de boală inflamatorie intestinală, subliniind elementele clinice și paraclinice care au orientat investigațiile și au permis stabilirea diagnosticului definitive precoce.

MATERIALE ȘI METODE

Prezentul articol reprezintă un raport de caz realizat în cadrul Secției de Gastroenterologie Pediatrică, având ca obiectiv evidențierea procesului diagnostic la un copil cu debut de boală inflamatorie intestinală.

Pacientul inclus a fost un copil de 11 ani, de sex masculin, internat pentru dureri abdominale cronice, hiporexie. Evaluarea clinică și paraclinică a fost efectuată conform recomandărilor actuale ESPGHAN pentru diagnosticul bolilor inflamatorii intestinale la copil [4].

Datele clinice au fost obținute prin analiza documentației medicale, anamneza detaliată și examenul clinic complet, incluzând istoricul simptomelor, antecedentele personale și heredocolaterale.

Investigațiile de laborator au cuprins hemoleucograma completă, markerii inflamatori (proteina C-reactivă și viteza de sedimentare a hematiilor), evaluarea metabolismului fierului și analize biochimice uzuale. Pentru aprecierea inflamației intestinale a fost determinată calprotectina fecală cantitativă, iar pentru excluderea altor etiologii au fost efectuate investigații specifice în funcție de contextul clinic.

Evaluarea endoscopică a inclus ileocolonosopia cu biopsii multiple și fibrogastroduodenoscopia, urmate de examinare histopatologică pentru confirmarea diagnosticului și caracterizarea modificărilor inflamatorii.

Datele clinice, biologice, endoscopice și histopatologice au fost analizate integrat pentru stabilirea diagnosticului final, în conformitate cu criteriile internaționale actuale de diagnostic ale bolilor inflamatorii intestinale pediatrice.

Publicarea cazului a fost realizată cu respectarea principiilor etice ale cercetării medicale, a normelor instituționale și a prevederilor Declarației de la Helsinki, cu asigurarea confidențialității datelor pacientului.

REZULTATE

Pacient în vârstă de 11 ani, de sex masculin, a fost internat în Secția Gastroenterologie Pediatrică pentru evaluarea unui sindrom abdominal persistent asociat cu anemie feriprivă și sindrom inflamator biologic de etiologie neprecizată.

Din anamneză s-a constatat că simptomatologia a debutat cu aproximativ 3–4 luni înaintea internării prin apariția durerilor abdominale recurente, localizate predominant

periombilical, de intensitate moderată, cu caracter sâcâitor, asociate cu paloare tegumentară și diminuarea progresivă a apetitului. Evoluția clinică a fost lent progresivă, fără ameliorare semnificativă sub tratamentul administrat anterior.

Cu aproximativ o lună înaintea internării, copilul a fost spitalizat în perioada 28.04.2026–08.05.2026, unde a fost investigat pentru simptomatologia digestivă prezentă. În urma explorărilor efectuate s-a stabilit diagnosticul de esofagită erozivă, gastrită erozivă și gastroduodenită eritematoasă, fiind instituit tratament simptomatic. Cu toate acestea, simptomatologia abdominală a persistat, iar investigațiile biologice repetate au evidențiat menținerea sindromului inflamator (VSH-59) și a anemiei feriprive. În contextul persistenței modificărilor biologice și la solicitarea părinților, pacientul a fost redirecționat pentru consultația medicului gastroenterolog, investigații suplimentare și precizarea diagnosticului.

Antecedentele personale fiziologice au relevat că pacientul provine din a doua sarcină și a doua naștere, sarcina având o evoluție fiziologică. Nașterea a avut loc la termen prin operație cezariană. Greutatea la naștere a fost de 3600 g, iar talia de 56 cm. Alimentația în primul an de viață a fost realizată cu formulă adaptată până la vârsta de 1 an și 2 luni, diversificarea alimentară fiind efectuată la termen și corespunzător vârstei. Dezvoltarea staturo-ponderală a fost satisfăcătoare.

Din antecedentele patologice personale se remarcă prezența epidermolizei buloase. Antecedentele heredocolaterale nu au evidențiat patologii digestive cronice, boli inflamatorii intestinale sau afecțiuni autoimune. Anamneza alergologică a fost negativă.

La internare, starea generală a pacientului era de gravitate medie. Copilul prezenta constituție astenică, cu indice de masă corporală de 16,7 kg/m² (35 kg, 145 cm), încadrat sub percentile medii pentru vârstă, fără semne clinice de malnutriție severă. Era conștient, cooperant, cu tegumente și mucoase vizibil palide. Temperatura corporală era de 36,6°C. Examenul aparatului respirator și cardiovascular nu a evidențiat modificări patologice semnificative.

Examinarea aparatului digestiv a relevat hiporexie și sensibilitate abdominală la palpare, predominant în regiunea periombilicală și flancul stâng. Abdomenul era suplu și simetric. Ficatul era palpabil la nivelul rebordului costal drept, iar splina nu era accesibilă palpator. Un element important al tabloului clinic a fost modificarea tranzitului intestinal, pacientul prezentând aproximativ trei scaune pe zi, cu prezența striurilor de sânge.

Rezultatele investigațiilor paraclinice efectuate anterior internării au evidențiat prezența unui sindrom anemic și inflamator persistent. Hemoleucograma a demonstrat anemie microcitară hipocromă, cu hemoglobina de 101 g/L, hematocrit 33% și volum eritrocitar mediu de 75 fL. Viteza de sedimentare a hematiilor a fost crescută, inițial de 43 mm/oră, ulterior atingând valoarea de 59 mm/oră. Nivelul seric al fierului a fost sever diminuat (2,3 μmol/L), confirmând caracterul feripriv al anemiei.

Markerii inflamatori au rămas pozitivi pe parcursul investigațiilor, proteina C-reactivă atingând valoarea de 24 mg/L. Nivelurile vitaminei B12 și acidului folic s-au

încadrat în limite normale. Examenul bacteriologic al urinei nu a evidențiat modificări patologice.

Determinarea calprotectinei fecale a fost raportată ca pozitivă, ceea ce a susținut existența unui proces inflamator intestinal și a impus continuarea investigațiilor gastroenterologice.

Evaluarea complexă efectuată în cadrul spitalizării a inclus investigații biologice, endoscopice, histologice și imunologice, conform algoritmului diagnostic recomandat în suspiciunea de boală inflamatorie intestinală pediatrică.

Analizele de laborator au evidențiat un sindrom inflamator persistent, cu proteina C reactivă crescută (8,9 $\mu\text{g/mL}$; valori de referință 0,1–2,8 $\mu\text{g/mL}$) și antecedente de valori crescute ale VSH. A fost determinat nivelul interleukinei-6 (IL-6), care a fost crescut la 7,2 pg/mL , susținând activarea răspunsului inflamator sistemic de tip citokinic. [9]

S-a efectuat profilul serologic al anticorpilor asociați bolilor inflamatorii intestinale și altor patologii autoimune digestive. Rezultatele au fost următoarele:

- pANCA: negativ
- cANCA: negativ
- anticorpi anti-GP2 / rPAg1: negativi
- anticorpi anti-celule caliciforme intestinale: negativi
- ASCA (anticorpi anti *Saccharomyces cerevisiae*): **pozitivi IgA**, IgG negativ

Prezența ASCA IgA pozitiv, în context clinic și endoscopic compatibil, a susținut suspiciunea de boală Crohn[6].

Testele serologice pentru parazitoze intestinale (*Giardia lamblia*, *Toxocara canis*, *Ascaris lumbricoides*) au fost negative, excludând etiologia infecțioasă parazitară.

S-a efectuat colonoscopie flexibilă cu intubarea ileonului terminal până la aproximativ 70 cm, cu biopsii multiple. Examinarea segmentelor colice a evidențiat în ansamblu mucoasă cu aspect conservat pe majoritatea segmentelor colonului. Examinarea ileonului terminal a evidențiat modificări inflamatorii semnificative: mucoasă congestionată, friabilă, cu hiperplazie granulată marcată și leziuni ulcerative superficiale, cu sângerare la contact minim. Aspectul endoscopic a fost sugestiv pentru ileită terminală activă, înalt sugestivă pentru boală Crohn. S-au prelevat trei biopsii din mucoasa ileonului terminal pentru examen histopatologic.

Examenul histopatologic al biopsiilor ileale a evidențiat infiltrat inflamator limfoplasmocitar cronic activ, modificări arhitecturale ale mucoasei și focare de activitate neutrofilică. Granuloame epitelioid necazeificante nu au fost identificate.

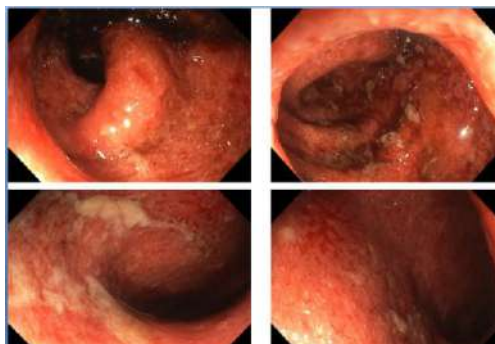


Figura 1. Aspect endoscopic al ileonului terminal evidențiind congestie mucoasă, hiperplazie granulară și ulceratii superficiale caracteristice ileitei active în boala Crohn.

Panendoscopia efectuată până la nivel duodenal a evidențiat: test ureazic rapid (CLO test): **pozitiv**, pH gastric: 5,0–6,9 (hipoaciditate relativă, conținut gastric slab acid cu prezență de bilă). Diagnosticul endoscopic a fost de: gastropatie erozivă de reflux, duodenopatie eritematoasă, esofagopatie de reflux grad I.

Aceste modificări au fost considerate secundare și fără corelație directă cu tabloul inflamator intestinal distal.

Datele cumulative biologice, imunologice și endoscopice au evidențiat:

- sindrom inflamator sistemic activ (CRP crescut, IL-6 crescut);
- ileită terminală severă;
- absența leziunilor colice extinse;
- ASCA IgA pozitiv;
- excluderea etiologiilor infecțioase.

Aceste elemente au fost considerate compatibile cu **boală inflamatorie intestinală tip Crohn, formă ileală cu debut pediatric**.

Pe baza datelor clinice, biologice și endoscopice, pacientul a fost diagnosticat cu boală Crohn activă cu afectare ileală. Activitatea bolii a fost susținută de durerile abdominale persistente, rectoragii, hiporexie, anemie feriprivă, valori crescute ale VSH, proteinei C-reactive și interleukinei-6, precum și de prezența ileitei terminale ulcerative la endoscopie. La internare scorul PCDAI a fost de 32,5 puncte, corespunzător activității moderate a bolii. Conform clasificării Paris pentru bolile inflamatorii intestinale pediatrice, pacientul a fost încadrat în categoria **A1b L1 B1 G0**, corespunzătoare debutului bolii între 10 și 17 ani, localizării ileale, fenotipului inflamator fără complicații stenozante sau penetrante și absenței retardului de creștere la momentul diagnosticului.

Conform recomandărilor ECCO/ESPGHAN, pacienții cu boală Crohn moderat-severă și inflamație activă necesită inițierea precoce a terapiei biologice pentru obținerea remisiunii și prevenirea complicațiilor.

În cadrul comisiei multidisciplinare de gastroenterologie pediatrică s-a decis inițierea tratamentului biologic cu Golimumab, în doză de inducție de 100 mg, având în vedere inflamația intestinală activă, sindromul inflamator persistent și anemia asociată bolii. Obiectivul terapiei a fost inducerea remisiunii clinice și biologice și obținerea vindecării mucoasei intestinale.

Pacientul a rămas în monitorizare clinică și biologică, cu reevaluarea ulterioară a răspunsului terapeutic.

Conform conceptului modern „treat-to-target” [8], recomandat de ECCO și ESPGHAN pentru managementul bolii Crohn pediatrică, obiectivul tratamentului nu este limitat doar la ameliorarea simptomelor, ci urmărește atingerea unor ținte terapeutice bine definite. Acestea includ remisiunea clinică (dispariția durerilor abdominale, normalizarea tranzitului intestinal și ameliorarea stării generale), remisiunea biologică (normalizarea markerilor inflamatori precum proteina C-reactivă, VSH și calprotectina fecală) și remisiunea endoscopică sau vindecarea mucoasei intestinale, asociată cu reducerea riscului de recădere și a complicațiilor pe termen lung. În cazul prezentat, răspunsul clinic favorabil observat precoce după inițierea terapiei biologice reprezintă primul pas în atingerea acestor obiective terapeutice.

La două săptămâni după administrarea primei doze de Golimumab, pacientul a fost reevaluat clinic și paraclinic. Examenul clinic a evidențiat o evoluție favorabilă, cu dispariția completă a durerilor abdominale, ameliorarea semnificativă a stării generale și normalizarea apetitului. Pacientul a prezentat un adaos ponderal de aproximativ 3 kg într-un interval de două săptămâni, fapt ce sugerează ameliorarea statusului nutrițional și reducerea activității inflamatorii intestinale. Tegumentele au devenit roz-palide, comparativ cu paloarea accentuată observată la internare, iar copilul a devenit activ, cooperant și cu toleranță bună la eforturile fizice obișnuite vârstei. După 2 săptămâni de tratament biologic scorul PCDAI a scăzut la 10 puncte.

Tabelul 1. Evoluția markerilor biologici

Parametru	Inițial	După 2 săptăm
Hb (g/L)	101	119
Fier seric	2,8	5,9
VSH (mm/h)	59	10
PCR (mg/L)	24	11,1
IL-6 (pg/mL)	7,2	3,5
Greutate (kg)	32	35

Având în vedere răspunsul clinic favorabil, s-a continuat schema terapeutică conform protocolului de inducție. Pacientul a rămas în monitorizare clinică și biologică periodică. Evaluarea răspunsului terapeutic include monitorizarea hemoleucogramei, proteinei C-reactive, vitezei de sedimentare a hematiilor, metabolismului fierului, calprotectinei fecale și parametrilor antropometrici. Obiectivele urmărite sunt obținerea remisiunii clinice complete, normalizarea markerilor inflamatori, corectarea anemiei și inducerea remisiunii mucozale pe termen lung. Diagnosticul bolii Crohn la copil rămâne o provocare, deoarece manifestările inițiale sunt adesea nespecifice și pot întârzia orientarea către o boală inflamatorie intestinală. În cazul prezentat, durerile abdominale recurente, hiporexia, anemia feriprivă și sindromul inflamator persistent au avut o evoluție progresivă pe parcursul mai multor luni, aspect frecvent întâlnit în formele pediatrice cu afectare ileală. Un element important al cazului a fost persistența markerilor inflamatori și a anemiei după tratamentul instituit pentru leziunile digestive superioare. Deși gastropatia și duodenopatia pot fi întâlnite la pacienții cu boală Crohn, menținerea sindromului inflamator a impus continuarea investigațiilor și excluderea unei patologii inflamatorii intestinale. Calprotectina fecală pozitivă, asociată cu valorile crescute ale proteinei C-reactive, VSH și IL-6, a susținut prezența inflamației intestinale active. În special, IL-6 crescută reflectă activarea răspunsului inflamator sistemic și se asociază cu forme active de boală și cu apariția anemiei inflamatorii. Profilul imunologic a evidențiat pozitivitatea ASCA IgA și negativitatea pANCA, aspect care susține diagnosticul de boală Crohn, deși acești markeri au valoare orientativă și trebuie interpretați împreună cu datele clinice și endoscopice. Colonoscopia cu explorarea ileonului terminal a reprezentat investigația-cheie pentru stabilirea diagnosticului. Prezența ileitei terminale active, caracterizată prin congestie, friabilitate mucoasă, hiperplazie granulară și ulceratii superficiale, în absența afectării colice extinse, este sugestivă pentru boala Crohn conform criteriilor Porto și recomandărilor ESPGHAN [4,5,7]. Pe baza activității bolii și a prezenței factorilor de prognostic nefavorabil (anemie, sindrom inflamator persistent, afectare ileală activă), s-a decis inițierea precoce a terapiei biologice cu Golimumab. Conform conceptului actual „treat-to-target”, obiectivele terapeutice includ remisiunea clinică, normalizarea markerilor inflamatori și vindecarea mucoasei intestinale. Răspunsul clinic favorabil observat după două săptămâni de tratament, caracterizat prin dispariția durerilor abdominale, ameliorarea apetitului și creștere ponderală de aproximativ 2 kg, sugerează un control eficient al procesului inflamator și confirmă beneficiul instituirii precoce a terapiei biologice la acest pacient. Principala limitare a prezentului raport constă în perioada scurtă de urmărire după inițierea terapiei biologice și lipsa evaluării endoscopice de control. Sunt necesare monitorizarea pe termen lung și reevaluarea markerilor inflamatori și a vindecării mucoasei pentru aprecierea răspunsului terapeutic susținut.

CONCLUZII

1. Boala Crohn cu debut pediatric poate evolua insidios, manifestându-se prin simptome nespecifice, precum dureri abdominale recurente, hiporexie și anemie feriprivă, ceea ce poate întârzia stabilirea diagnosticului.
2. Asocierea sindromului inflamator persistent, anemiei feriprive și calprotectinei fecale pozitive trebuie să ridice suspiciunea unei boli inflamatorii intestinale și să determine efectuarea investigațiilor endoscopice complete.
3. Colonoscopia cu explorarea ileonului terminal și examinarea histopatologică a biopsiilor reprezintă elementele esențiale pentru confirmarea diagnosticului de boală Crohn și diferențierea acesteia de alte patologii digestive.
4. În cazul prezentat, ileita terminală activă, markerii inflamatori crescuți și pozitivitatea ASCA IgA au susținut diagnosticul de boală Crohn cu afectare ileală.
5. Inițierea precoce a terapiei biologice cu Golimumab a fost asociată cu ameliorare clinică rapidă, dispariția simptomelor digestive și îmbunătățirea statusului nutrițional încă din primele săptămâni de tratament.
6. Prezentul caz evidențiază importanța diagnosticului precoce, a abordării multidisciplinare și a aplicării recomandărilor actuale ESPGHAN pentru optimizarea prognosticului copiilor cu boală Crohn.

BIBLIOGRAFIE

1. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147-1159.e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.282.
2. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. doi:10.1007/s11894-019-0705-6.
3. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N. Pediatric inflammatory bowel disease: current concepts and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):245-257.
4. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806. doi:10.1097/MPG.0000000000000239.
5. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An ECCO and ESPGHAN Guideline Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.
6. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-1207.
7. van Rhee PF, Aloji M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2021;15(2):171-194. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
8. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease Initiative. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031.
9. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(9):573-585. doi:10.1038/s41577-019-0151-8.

PROGNOSTIC FACTORS FOR COMPLICATIONS IN PEDIATRIC FOREIGN BODY INGESTION: EXPERIENCE OF A TERTIARY PEDIATRIC EMERGENCY CENTER

Lăcrămioara Fodor¹, Laura Mihaela Trandafir^{1,2}

¹ St. Mary Emergency Clinical Hospital for Children, Iași, Romania

² Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

Introduction

Foreign body ingestion is one of the most common pediatric gastrointestinal emergencies, particularly affecting young children. Although most cases have a favorable outcome, certain foreign body characteristics and delays in therapeutic management may lead to severe complications, requiring complex endoscopic procedures, intensive care unit admission, or surgical treatment.

Materials and Methods

We conducted a retrospective observational study including children diagnosed with foreign body ingestion and admitted to the “St. Mary” Emergency Clinical Hospital for Children in Iași, Romania, between 2021 and 2025. Demographic characteristics, type and location of the foreign body, number of ingested objects, time interval from ingestion to hospital presentation, and time interval from ingestion to endoscopic intervention were analyzed. Unfavorable outcomes were defined as the occurrence of complications, admission to the intensive care unit, and/or the need for surgical intervention.

Results. A total of 221 children with foreign body ingestion were included in the study. The most frequently ingested objects were coins, batteries, and metallic objects. Unfavorable outcomes were recorded in 31 patients (14.0%), of whom 6 required intensive care unit admission and 5 underwent surgical intervention. Severe complications included intestinal obstruction, gastrointestinal fistulas, and significant mucosal injuries. Data analysis demonstrated an association between the occurrence of complications and battery ingestion, multiple magnet ingestion, the presence of multiple foreign bodies, and delayed presentation to the hospital. Furthermore, a longer ingestion-to-endoscopy interval was associated with an increased risk of unfavorable outcomes.

Conclusions. Foreign body ingestion remains a condition with significant morbidity potential in the pediatric population. Batteries and multiple magnets represent the most important risk categories for severe complications. Reducing the time to evaluation and endoscopic intervention may contribute to lower morbidity and improved outcomes. Early identification of prognostic factors allows prioritization of high-risk cases and optimization of therapeutic management.

Keywords: *foreign body ingestion, children, digestive endoscopy, complications, prognostic factors.*

INTRODUCTION

Foreign body ingestion (FBI) is one of the most common gastrointestinal emergencies in the pediatric population, particularly affecting children under five years of age. The majority of ingested foreign bodies pass spontaneously through the gastrointestinal tract without causing significant morbidity. However, certain objects, including button batteries, multiple magnets, sharp objects, and large foreign bodies, may lead to severe complications requiring urgent endoscopic or surgical intervention.

Over the last decade, the increasing availability of electronic devices and magnetic toys has changed the epidemiology of foreign body ingestion in children. Button batteries and multiple magnets have emerged as high-risk objects because of their potential to cause tissue necrosis, perforation, fistula formation, intestinal obstruction, and life-threatening complications within a short period of time.

Current recommendations from NASPGHAN, ESPGHAN, and ESGE emphasize the importance of early recognition and timely intervention. Delays in diagnosis, referral, and endoscopic management have been associated with increased morbidity and poorer clinical outcomes. Nevertheless, the identification of reliable prognostic factors remains an important challenge in daily clinical practice.

Understanding the factors associated with unfavorable outcomes may facilitate risk stratification, improve prioritization of urgent endoscopic procedures, and optimize resource allocation in tertiary pediatric emergency centers.

The aim of the present study was to identify prognostic factors associated with complications and unfavorable outcomes in children presenting with foreign body ingestion to a tertiary pediatric emergency center.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Setting. A retrospective observational study was conducted at the “St. Mary” Emergency Clinical Hospital for Children, Iași, Romania, a tertiary pediatric emergency referral center serving the North-Eastern region of the country.

Study Population. The study included all pediatric patients diagnosed with foreign body ingestion and evaluated by the pediatric gastroenterology and emergency departments between January 2021 and December 2025.

Patients with incomplete medical records or cases in which foreign body ingestion could not be confirmed were excluded from the analysis.

Data Collection. Clinical and demographic data were collected from hospital electronic medical records and endoscopy reports. The following variables were analyzed:

- age and sex;
- type of foreign body ingested;
- number of ingested foreign bodies;
- anatomical location of the foreign body;
- symptoms at presentation;
- time interval from ingestion to hospital presentation (ingestion-to-door time);

- time interval from hospital presentation to endoscopic intervention (door-to-scope time);
- total time interval from ingestion to endoscopy (ingestion-to-scope time);
- endoscopic findings and therapeutic procedures;
- occurrence of complications;
- admission to the pediatric intensive care unit (PICU);
- need for surgical intervention.

Outcome Definition

An unfavorable outcome was defined as the occurrence of at least one of the following:

- gastrointestinal complications related to foreign body ingestion;
- admission to the pediatric intensive care unit;
- surgical intervention.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics and clinical outcomes. Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR), while categorical variables were presented as absolute frequencies and percentages.

Potential prognostic factors associated with unfavorable outcomes were evaluated by comparing patients with and without complications. Statistical significance was considered at a p -value < 0.05 .

RESULTS

Patient Characteristics. A total of 221 pediatric patients with confirmed foreign body ingestion were included in the study. The cohort consisted of 121 boys (54.8%) and 99 girls (44.8%), with a median age of approximately 3 years.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Variable	Value
Total patients	221
Male sex	121 (54.8%)
Female sex	99 (44.8%)
Unfavorable outcomes	31 (14.0%)
PICU admissions	6 (2.7%)
Surgical interventions	5 (2.3%)

Type of Foreign Bodies

Coins represented the most frequently ingested foreign bodies (n=78), followed by batteries (n=46), metallic objects and multiple magnets (n=10). Other identified objects included plastic items, food boluses and miscellaneous foreign bodies.

Coins accounted for more than one-third of all foreign body ingestions, while batteries represented approximately one-fifth of cases.

Location of Foreign Bodies

The stomach was the most common location of foreign body impaction (n=113), followed by the esophagus (n=47). Less frequently, foreign bodies were identified in the duodenum, small bowel and other gastrointestinal segments.

Table 2. Distribution of foreign body types

Type of foreign body	n	%
Coins	83	37.6
Batteries	46	20.8
Food bolus	16	7.2
Magnets	12	5.4
Metallic objects	20	9.0
Plastic objects	8	3.6
Other foreign bodies	36	16.3

Table 3. Anatomical location of foreign bodies

Location	n	%
Stomach	113	51.1
Esophagus	52	23.5
Duodenum	21	9.5
Colon	4	1.8
Small bowel	2	0.9
Other locations	29	13.1

The stomach represented the most frequent location of foreign body impaction, accounting for more than half of all cases.

Time Intervals

The median ingestion-to-door time was 6.08 hours. The median door-to-scope time was 9.77 hours, while the median ingestion-to-scope time was 17 hours.

Clinical Outcomes. Unfavorable outcomes were recorded in 31 patients (14.0%). Severe complications included intestinal obstruction, gastrointestinal fistulas, mucosal injuries and other clinically significant adverse events.

Six patients required admission to the pediatric intensive care unit, while five patients underwent surgical intervention because of severe complications or failure of endoscopic management.

Prognostic Factors

The occurrence of unfavorable outcomes was more frequently associated with:

- button battery ingestion;
- multiple magnet ingestion;
- ingestion of multiple foreign bodies;
- delayed hospital presentation;
- prolonged ingestion-to-endoscopy interval.

These findings suggest that both the characteristics of the ingested object and delays in therapeutic management contribute significantly to the risk of complications.

Table 4. Comparison between patients with favorable and unfavorable outcomes

Variable	Favorable outcome (n=190)	Unfavorable outcome (n=31)
Male sex	106 (55.8%)	15 (48.4%)
Battery ingestion	35 (18.4%)	16 (51.6%)
Magnet ingestion	10 (5.3%)	3 (9.7%)
Multiple foreign bodies	15 (7.9%)	3 (9.7%)
Ingestion-to-door time (h)	5.85	6.43
Ingestion-to-scope time (h)	17.0	19.4

Battery ingestion was markedly more frequent among patients with unfavorable outcomes, suggesting a strong association with severe clinical evolution.

DISCUSSION

Foreign body ingestion remains one of the most frequent gastrointestinal emergencies encountered in pediatric practice. In the present study, we analyzed 221 children with confirmed foreign body ingestion managed in a tertiary pediatric emergency center over a five-year period. Our findings demonstrate that although most cases had a favorable outcome, a substantial proportion of patients developed complications requiring intensive care admission or surgical intervention.

The demographic characteristics of our cohort are consistent with previously published studies, which report the highest incidence of foreign body ingestion among children younger than five years of age. The predominance of male patients observed in

our study has also been described by several authors, although sex differences are generally considered to have limited clinical significance.

Coins represented the most commonly ingested foreign bodies, followed by button batteries and metallic objects. This distribution is similar to that reported in large pediatric series from Europe, North America, and Asia, where coins remain the most frequently encountered foreign bodies. However, the increasing prevalence of button battery ingestion has become a major concern because of the potentially devastating consequences associated with delayed diagnosis and treatment.

One of the most important findings of our study is the association between unfavorable outcomes and button battery ingestion. Current ESPGHAN and NASPGHAN guidelines emphasize that button batteries impacted in the esophagus constitute a true medical emergency because tissue injury may occur within hours of ingestion. Severe complications such as perforation, tracheoesophageal fistula, vascular injury, and mediastinitis have been widely documented in the literature. Our results further support the need for immediate recognition and urgent endoscopic removal of these high-risk foreign bodies.

Similarly, multiple magnet ingestion emerged as an important risk factor for complications. The attraction between magnets located in different intestinal loops may lead to pressure necrosis, bowel perforation, fistula formation, volvulus, and intestinal obstruction. Previous studies have demonstrated that children ingesting multiple magnets are significantly more likely to require surgical intervention compared with those ingesting a single magnet or other foreign bodies. The severe complications observed in our cohort reinforce current recommendations advocating aggressive management and close monitoring of these patients.

Another relevant finding was the association between delayed hospital presentation and unfavorable outcomes. Patients who presented later after ingestion were more likely to develop complications, highlighting the importance of parental awareness and early referral. Furthermore, prolonged ingestion-to-endoscopy intervals were associated with an increased risk of adverse events. These findings are in agreement with international guidelines, which emphasize that timely endoscopic intervention is a critical determinant of outcome.

The need for pediatric intensive care admission and surgical intervention was relatively low in our cohort; however, the cases requiring these advanced therapeutic measures were associated with severe gastrointestinal injury. Although endoscopy remains highly effective and minimally invasive in the majority of cases, surgery continues to play an essential role in selected patients with perforation, obstruction, fistula formation, or failed endoscopic retrieval.

The strengths of this study include the relatively large number of patients, the extended study period, and the availability of detailed timing variables, including ingestion-to-door, door-to-scope, and ingestion-to-scope intervals. These parameters

allowed a more comprehensive evaluation of the impact of delays in diagnosis and treatment.

Several limitations should also be acknowledged. The retrospective design may have introduced selection and information biases. In addition, this was a single-center study, which may limit the generalizability of the findings. Some clinical variables were not available for all patients, and long-term follow-up data were not systematically collected.

Despite these limitations, our results provide valuable information regarding the epidemiology and clinical management of pediatric foreign body ingestion in a tertiary emergency setting. Early identification of high-risk patients and prompt therapeutic intervention remain the cornerstone of preventing severe complications and improving clinical outcomes.

The strengths of the present study include the relatively large cohort, the extended study period, and the availability of detailed timing variables. However, the retrospective single-center design may limit the generalizability of the findings.

CONCLUSIONS

1. Foreign body ingestion remains a common pediatric gastrointestinal emergency, predominantly affecting young children.
2. Button batteries and multiple magnet ingestion were associated with the highest risk of severe complications and unfavorable clinical outcomes.
3. Delayed hospital presentation and prolonged ingestion-to-endoscopy intervals were associated with an increased risk of complications, emphasizing the importance of early diagnosis and prompt intervention.
4. Endoscopic management was effective in the majority of cases; however, a subset of patients required intensive care admission and surgical treatment because of severe gastrointestinal injury.
5. Early identification of prognostic factors may facilitate risk stratification, optimize therapeutic decision-making, and contribute to reducing morbidity associated with pediatric foreign body ingestion.

REFERENCES

1. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(4):562-574.
2. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: ESGE and ESPGHAN Guideline Executive Summary. *Endoscopy.* 2017;49(1):83-91.
3. Mubarak A, Benninga MA, Broekaert I, et al. Diagnosis, management, and prevention of button battery ingestion in childhood: ESPGHAN Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(1):129-136.
4. Lee JH. Foreign body ingestion in children. *Clin Endosc.* 2018;51(2):129-136.
5. Oliva S, Romano C, De Angelis P, et al. Foreign body and caustic ingestions in children: management in daily practice. *Pediatr Med Chir.* 2020;42(1):219.
6. Gregori D, Scarinzi C, Morra B, et al. Ingested foreign bodies causing complications and requiring hospitalization in European children. *Pediatr Int.* 2010;52(1):26-32.

7. Waltzman ML. Management of esophageal coins. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(5):571-574.
8. Jayachandra S, Eslick GD. A systematic review of pediatric foreign body ingestion: presentation, complications, and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):311-317.
9. Anfang RR, Jatana KR, Linn RL, et al. pH-neutralizing esophageal irrigations as a novel mitigation strategy for button battery injury. *Laryngoscope*. 2019;129(1):49-57.
10. Hussain SZ, Bousvaros A, Gilger M, et al. Management of ingested magnets in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):239-242.
11. Oestreich AE. Worldwide survey of damage from swallowing multiple magnets. *Pediatr Radiol*. 2009;39(2):142-147.
12. Demiroren K, Yavuz ST, Kocak M, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in pediatric foreign body ingestion: a multicenter analysis. *Children*. 2023;10(8):1342.

FACTORI PROGNOSTICI AI COMPLICAȚIILOR ÎN INGESTIA DE CORPURI STRĂINE LA COPIL: EXPERIENȚA UNUI CENTRU TERȚIAR DE URGENȚĂ PEDIATRICĂ

Lăcrămioara Fodor¹, Laura Mihaela Trandafir^{1, 2}

¹ *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România*

² *Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, România*

Introducere

Ingestia de corpuri străine reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe gastrointestinale pediatrice, afectând în special copiii cu vârste mici. Deși majoritatea cazurilor au o evoluție favorabilă, anumite caracteristici ale corpului străin și întârzierile în managementul terapeutic pot conduce la complicații severe, necesitând intervenții endoscopice complexe, internare în terapie intensivă sau tratament chirurgical.

Materiale și metode. Am realizat un studiu retrospectiv observațional care a inclus copiii diagnosticați cu ingestie de corpuri străine și internați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria” Iași în perioada 2021–2025. Au fost analizate caracteristicile demografice, tipul și localizarea corpului străin, numărul obiectelor ingerate, intervalele de timp dintre ingestie și prezentarea la spital, respectiv dintre ingestie și intervenția endoscopică. Evoluția nefavorabilă a fost definită prin apariția complicațiilor, necesitatea internării în secția de terapie intensivă și/sau efectuarea unei intervenții chirurgicale.

Rezultate. Au fost incluși 221 de pacienți cu ingestie de corpuri străine. Cele mai frecvente obiecte ingerate au fost monedele, bateriile și obiectele metalice. Evoluția nefavorabilă a fost înregistrată la 31 de pacienți (14,0%), dintre care 6 au necesitat internare în terapie intensivă și 5 intervenție chirurgicală. Complicațiile severe au inclus obstrucții intestinale, fistule digestive și leziuni mucozale semnificative. Analiza datelor a evidențiat o asociere între apariția complicațiilor și ingestia de baterii, ingestia de magneți multipli, prezența mai multor corpuri străine și întârzierea prezentării la spital. De asemenea, prelungirea intervalului ingestie–endoscopie a fost asociată cu o creștere a riscului de evoluție nefavorabilă.

Concluzii

Ingestia de corpuri străine rămâne o patologie cu potențial sever în populația pediatrică. Bateriile și magneții multipli reprezintă cele mai importante categorii de risc pentru apariția complicațiilor. Reducerea timpului până la evaluarea și intervenția endoscopică poate contribui la diminuarea morbidității și la îmbunătățirea prognosticului. Identificarea precoce a factorilor prognostici permite prioritizarea cazurilor cu risc crescut și optimizarea managementului terapeutic.

Cuvinte-cheie: ingestie de corpuri străine, copil, endoscopie digestivă, complicații, factori prognostici.

INTRODUCERE

Ingestia de corpuri străine reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe gastrointestinale întâlnite în practica pediatrică, afectând predominant copiii cu vârsta sub 5 ani. Curiozitatea specifică vârstei, tendința de explorare orală și accesul facil la obiecte de mici dimensiuni explică incidența crescută a acestei patologii în populația pediatrică.

În majoritatea cazurilor, corpurile străine ingerate traversează spontan tractul digestiv fără consecințe clinice semnificative. Totuși, anumite categorii de obiecte, precum bateriile tip buton, magneții multipli, obiectele ascuțite sau corpurile străine voluminoase, pot genera complicații severe, necesitând intervenții endoscopice de urgență sau tratament chirurgical.

În ultimii ani s-a observat o schimbare a profilului epidemiologic al ingestiei de corpuri străine la copil, determinată de utilizarea pe scară largă a dispozitivelor electronice și a jucăriilor magnetice. În consecință, ingestia de baterii și magneți a devenit o problemă majoră de sănătate publică, fiind asociată cu perforații digestive, fistule, obstrucții intestinale și alte complicații amenințătoare de viață.

Ghidurile elaborate de North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) și European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) subliniază importanța identificării precoce a cazurilor cu risc crescut și a intervenției terapeutice rapide. Numeroase studii au demonstrat că întârzierea prezentării la spital și prelungirea intervalului până la endoscopie cresc semnificativ riscul apariției complicațiilor.

În practica clinică, identificarea precoce a factorilor prognostici implicați în evoluția nefavorabilă poate contribui la prioritizarea procedurilor endoscopice și la optimizarea utilizării resurselor medicale disponibile în centrele terțiare de urgență pediatrică.

Scopul prezentului studiu a fost identificarea factorilor prognostici asociați cu apariția complicațiilor și a evoluției nefavorabile la copiii cu ingestie de corpuri străine internați într-un centru terțiar de urgență pediatrică.

MATERIALE ȘI METODE

A fost realizat un studiu retrospectiv observațional în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria” Iași, centru terțiar de referință pentru urgențele pediatrie din regiunea de Nord-Est a României. Au fost incluși toți pacienții pediatrici diagnosticați cu ingestie de corpuri străine și evaluați în perioada ianuarie 2021 – decembrie 2025. Datele au fost colectate din fișele medicale electronice, registrele de endoscopie și documentele de externare.

Au fost analizate următoarele variabile:

- vârsta și sexul;
- mediul de proveniență;
- comorbiditățile asociate;
- tipul corpului străin ingerat;
- numărul corpurilor străine;
- dimensiunea corpului străin;
- localizarea anatomică;
- simptomatologia clinică;
- intervalul ingestie–prezentare la spital;
- intervalul prezentare–endoscopie;
- intervalul ingestie–endoscopie;
- necesitatea internării în ATI;
- necesitatea intervenției chirurgicale;
- apariția complicațiilor.

Evoluția nefavorabilă a fost definită prin prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

- complicații asociate ingestiei;
- internare în secția ATI;
- intervenție chirurgicală.

Analiza statistică a fost realizată utilizând metode descriptive. Variabilele continue au fost exprimate prin mediană și interval intercuartilic (IQR), iar variabilele categoriale prin frecvențe absolute și procente.

REZULTATE

Caracteristicile lotului

În perioada analizată au fost incluși 221 pacienți pediatrici cu ingestie confirmată de corpuri străine.

Lotul a inclus 121 băieți (54,8%) și 99 fete (44,8%), cu o vârstă mediană de aproximativ 3 ani, confirmând faptul că ingestia de corpuri străine afectează predominant copiii de vârstă mică.

Tabelul 1. Caracteristicile generale ale lotului

Variabilă	Valoare
Număr total pacienți	221
Sex masculin	121 (54,8%)
Sex feminin	99 (44,8%)
Evoluție nefavorabilă	31 (14,0%)
Internare ATI	6 (2,7%)
Intervenție chirurgicală	5 (2,3%)

Monedele au reprezentat peste o treime din totalul ingestiilor de corpuri străine, în timp ce bateriile au constituit aproximativ o cincime din cazuri.

Tipul corpurilor străine. Monedele au reprezentat cea mai frecventă categorie de corpuri străine ingerate, fiind identificate la 83 pacienți (37,6%). Bateriile au reprezentat a doua categorie ca frecvență, fiind întâlnite la 46 pacienți (20,8%).

Localizarea corpului străin

Stomacul a reprezentat cea mai frecventă localizare a corpului străin (51,1%), urmat de esofag (23,5%).

Tabelul 2. Distribuția corpurilor străine

Tip corp străin	n	%
Monede	83	37,6
Baterii	46	20,8
Bol alimentar	16	7,2
Magneți	12	5,4
Obiecte metalice	20	9,0
Obiecte din plastic	8	3,6
Alte corpuri străine	36	16,3

Tabelul 3. Localizarea corpurilor străine

Localizare	n	%
Stomac	113	51,1
Esofag	52	23,5
Duoden	21	9,5
Colon	4	1,8
Intestin subțire	2	0,9
Alte localizări	29	13,1
Stomacul a reprezentat cea mai frecventă localizare a corpului străin, concentrând peste jumătate din toate cazurile analizate.		

Intervalele de timp

Mediana intervalului ingestie–prezentare a fost de aproximativ 6 ore. Mediana intervalului prezentare–endoscopie a fost de aproximativ 10 ore, iar intervalul total ingestie–endoscopie a fost de aproximativ 17 ore.

Aceste rezultate evidențiază existența unor întârzieri semnificative până la intervenția endoscopică în anumite cazuri.

Evoluția clinică și complicațiile

Evoluția nefavorabilă a fost înregistrată la 31 pacienți (14,0%).

Complicațiile severe identificate au inclus:

- obstrucții intestinale;
- fistule digestive;
- leziuni mucozale severe;
- necesitatea rezecției intestinale.

Șase pacienți au necesitat internare în secția ATI, iar cinci au necesitat tratament chirurgical.

Factori prognostici asociați evoluției nefavorabile

Analiza comparativă a evidențiat o proporție considerabil mai mare de ingestii de baterii în grupul cu evoluție nefavorabilă comparativ cu grupul cu evoluție favorabilă (51,6% versus 18,4%).

Pacienții care au dezvoltat complicații au prezentat mai frecvent:

- ingestie de baterii;
- ingestie de magneți;
- ingestia mai multor corpuri străine;
- intervale mai lungi până la intervenția endoscopică.

Tabelul 4. Comparația pacienților cu și fără evoluție nefavorabilă

Variabilă	Favorabil (n=190)	Nefavorabil (n=31)
Sex masculin	106 (55,8%)	15 (48,4%)
Baterii	35 (18,4%)	16 (51,6%)
Magneți	10 (5,3%)	3 (9,7%)
Corpuri multiple	15 (7,9%)	3 (9,7%)
Mediană ingestie–prezentare (ore)	5,85	6,43
Mediană ingestie–endoscopie (ore)	17,0	19,4

Ingestia de baterii a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu evoluție nefavorabilă, sugerând o asociere puternică între acest tip de corp străin și apariția complicațiilor severe.

DISCUȚII

Rezultatele studiului nostru confirmă faptul că ingestia de corpuri străine rămâne o problemă majoră de sănătate în pediatrie, în special la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Distribuția pe vârstă și sex observată în lotul analizat este similară cu cea raportată în literatura internațională. Monedele au rămas cele mai frecvent ingerate corpuri străine, însă bateriile și magneții au fost asociate cu cele mai severe complicații.

Unul dintre cele mai importante rezultate ale studiului este asocierea dintre ingestia de baterii și apariția complicațiilor severe. Ghidurile ESPGHAN și NASPGHAN consideră bateriile impactate esofagian o veritabilă urgență medicală, deoarece leziunile tisulare pot apărea în doar câteva ore. Perforațiile, fistulele traheo-esofagiene și hemoragiile majore sunt complicații bine documentate în literatura de specialitate.

În mod similar, ingestia de magneți multipli a fost asociată cu un risc crescut de complicații severe. Atracția dintre magneți aflați în anse intestinale diferite poate produce necroză de presiune, perforații, fistule și obstrucții intestinale. Cazurile severe identificate în lotul nostru susțin recomandările actuale privind monitorizarea atentă și intervenția precoce.

Un alt rezultat important este asocierea dintre întârzierea prezentării la spital și evoluția nefavorabilă. Pacienții cu complicații au prezentat intervale mai lungi până la evaluarea și tratamentul endoscopic, sugerând că reducerea acestor întârzieri poate contribui la scăderea morbidității.

Punctele forte ale studiului includ numărul mare de pacienți, perioada extinsă de analiză și evaluarea detaliată a intervalelor temporale relevante pentru managementul clinic.

Limitările studiului sunt reprezentate de caracterul retrospectiv și desfășurarea într-un singur centru, aspecte care pot limita generalizarea rezultatelor.

Cu toate acestea, rezultatele obținute oferă informații valoroase privind epidemiologia și managementul ingestiei de corpuri străine la copil și susțin necesitatea identificării precoce a pacienților cu risc crescut.

Punctele forte ale prezentului studiu includ numărul relativ mare de pacienți, perioada extinsă de analiză și disponibilitatea unor variabile temporale detaliate. Totuși, caracterul retrospectiv și desfășurarea într-un singur centru pot limita generalizarea rezultatelor.

CONCLUZII

1. Ingestia de corpuri străine reprezintă o urgență gastrointestinală frecventă în populația pediatrică.
2. Bateriile și magneții constituie principalele categorii de risc pentru apariția complicațiilor severe.
3. Întârzierea prezentării la spital și a intervenției endoscopice contribuie la creșterea morbidității.
4. Majoritatea cazurilor pot fi gestionate endoscopic, însă o proporție redusă necesită internare în ATI și tratament chirurgical.
5. Identificarea precoce a factorilor prognostici permite prioritizarea cazurilor cu risc crescut și optimizarea managementului terapeutic.

REFERENCES

1. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(4):562-574.
2. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: ESGE and ESPGHAN Guideline Executive Summary. *Endoscopy.* 2017;49(1):83-91.
3. Mubarak A, Benninga MA, Broekaert I, et al. Diagnosis, management, and prevention of button battery ingestion in childhood: ESPGHAN Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(1):129-136.
4. Lee JH. Foreign body ingestion in children. *Clin Endosc.* 2018;51(2):129-136.
5. Oliva S, Romano C, De Angelis P, et al. Foreign body and caustic ingestions in children: management in daily practice. *Pediatr Med Chir.* 2020;42(1):219.
6. Gregori D, Scarinzi C, Morra B, et al. Ingested foreign bodies causing complications and requiring hospitalization in European children. *Pediatr Int.* 2010;52(1):26-32.
7. Waltzman ML. Management of esophageal coins. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(5):571-574.
8. Jayachandra S, Eslick GD. A systematic review of pediatric foreign body ingestion: presentation, complications, and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(3):311-317.
9. Anfang RR, Jatana KR, Linn RL, et al. pH-neutralizing esophageal irrigations as a novel mitigation strategy for button battery injury. *Laryngoscope.* 2019;129(1):49-57.
10. Hussain SZ, Bousvaros A, Gilger M, et al. Management of ingested magnets in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):239-242.
11. Oestreich AE. Worldwide survey of damage from swallowing multiple magnets. *Pediatr Radiol.* 2009;39(2):142-147.
12. Demirenen K, Yavuz ST, Kocak M, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in pediatric foreign body ingestion: a multicenter analysis. *Children.* 2023;10(8):1342.

EVALUAREA COMPARATIVĂ A ECOGRAFIEI, SCINTIGRAFIEI, TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ȘI REZONANȚEI MAGNETICE ÎN APRECIEREA AFECȚIUNILOR TUMORALE CHISTICE RENALE LA COPII

Bernic Jana^{1,2,3}, Roller Victor^{1,2,3}, Fălceanu Valeria¹

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, ³Laboratorul Infecții Chirurgicale la copii

Abstract

Introduction. Cystic tumors in children represent a rare anatomic-clinical entity characterized by nonspecific clinical manifestations. In many patients, these lesions are detected incidentally during abdominal ultrasonography, whereas disease progression and overall prognosis largely depend on timely diagnosis and individualized treatment strategies.

Materials and Methods. In this study, scientific data from the specialized literature regarding cystic tumor lesions in children were systematically reviewed and analyzed.

Results. The analysis demonstrated that cystic tumors in children constitute a heterogeneous group of disorders requiring comprehensive clinical and paraclinical evaluation for accurate diagnosis, followed by an individualized therapeutic approach tailored to the specific pathology and patient characteristics.

Conclusions. Clinical and imaging assessment, particularly computed tomography (CT) combined with angiographic evaluation, facilitates the identification of pathognomonic features, the exclusion of differential diagnoses, and the implementation of effective therapeutic management. These measures contribute significantly to improving the functional outcomes and overall prognosis of affected patients.

Keywords: cystic tumors, diagnosis, urinary tract ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, children.

Rezumat

Întroducere. Tumorile chistice la copii reprezintă o unitate anatomic-clinică a unor forme rare, cu o simptomă necaracteristică, la unii pacienți fiind descoperite întâmplător prin ecografia abdominală pe când evoluția bolii și prognosticul vital este rezultatul unui tratament individualizat.

Material și metode. În studiul dat am sistematizat datele științifice din literatura de specialitate pe afecțiunile tumorale chistice la copii.

Rezultate. Am constatat, că formațiunile tumorale chistice la copii reprezintă un grup eterogen de patologii, care necesită un diagnostic confirmat clinic-paraclinic și de un tratament individualizat.

Concluzii. Diagnosticul clinic și imagistic, în special prin CT cu vazografie permite identificarea caracteristicilor patognomice, excluderea altor patologii și un

management terapeutic eficient pentru îmbunătățirea prognosticului funcțional al pacienților afectați.

Cuvinte- cheie: *tumori chistice, diagnostic, ecografia sistemului urinar, tomografia computerizată, rezonanța magneto-nucleară, copii.*

Introducere.

Tumorile chistice renale la copii reprezintă un grup heterogen de afecțiuni care includ atât leziuni benigne, cât și tumori cu potențial malign. Printre cele mai importante entități se numără nefromul chistic, nefroblastomul chistic parțial diferențiat, tumora Wilms cu degenerescență chistică și alte leziuni chistice complexe ale rinichiului [1].

Materiale și metode. Am efectuat o analiză a datelor științifice din literatura de specialitate cu referire la afecțiunile tumorale chistice la copii.

Rezultate. Diagnosticul corect și diferențierea acestor afecțiuni sunt esențiale pentru alegerea conduitei terapeutice adecvate. În ultimii ani, progresele imagistice au permis o caracterizare mai precisă a leziunilor renale, fiecare metodă de investigație având avantaje și limitări specifice [2].

Ecografia reprezintă investigația imagistică de primă intenție în evaluarea maselor renale la copil datorită accesibilității, costului redus și absenței iradierii. În majoritatea cazurilor, aceasta permite identificarea caracterului chistic al leziunii, aprecierea dimensiunilor, localizării și relației cu structurile învecinate. Tumorile chistice apar de obicei ca formațiuni multiloculate, delimitate de septuri fine, cu conținut lichidian și grade variabile de ecogenitate [3]. Ecografia Doppler oferă informații suplimentare privind vascularizația septurilor și a eventualelor componente solide. Cu toate acestea, sensibilitatea metodei scade în cazul leziunilor complexe sau al formațiunilor voluminoase, unde delimitarea exactă a extensiei tumorale poate deveni dificilă [4]. Mai multe studii recente au arătat că ecografia este excelentă pentru detectarea inițială a unei leziuni chistice, însă capacitatea sa de diferențiere între nefromul chistic și nefroblastomul chistic parțial diferențiat rămâne limitată [5].

Tomografia computerizată continuă să joace un rol important în evaluarea preoperatorie a tumorilor chistice renale [6]. Administrarea substanței de contrast permite analiza septurilor, a componentelor solide și a gradului de vascularizare tumorală. Tomografia oferă o rezoluție spațială excelentă și permite aprecierea extensiei locale, a relației cu vasele renale și a eventualelor metastaze pulmonare [7]. În cazul tumorilor multiloculate, CT-ul evidențiază aspectul caracteristic de masă multichistică bine delimitată, cu septuri care pot prezenta captare de contrast. Cu toate acestea, principalul dezavantaj al metodei îl reprezintă expunerea la radiații ionizante, aspect deosebit de important la populația pediatrică. Din acest motiv, tendința actuală este limitarea utilizării CT-ului la situațiile în care informațiile obținute influențează direct strategia terapeutică [8].

Rezonanța magnetică nucleară a devenit în ultimii ani una dintre cele mai valoroase metode imagistice pentru evaluarea tumorilor renale pediatrice. Avantajul major constă în absența radiațiilor și în capacitatea superioară de caracterizare tisulară. RMN-ul permite diferențierea precisă între conținutul lichidian, hemoragic și solid, precum și aprecierea extensiei tumorale către structurile vasculare. Secvențele ponderate T1 și T2 oferă informații detaliate privind compoziția leziunii, iar examinările cu contrast permit evaluarea septurilor și a eventualelor noduli murali. În plus, RMN-ul este considerat superior tomografiei în identificarea trombozei tumorale a venei renale sau a venei cave inferioare și în evaluarea extensiei locoregionale. Datorită acestor avantaje, multe centre pediatrice consideră RMN-ul metoda imagistică de referință pentru stadializarea preoperatorie a tumorilor renale [9].

Scintigrafia renală ocupă o poziție diferită în algoritmul diagnostic. Spre deosebire de ecografie, CT și RMN, aceasta nu urmărește în principal caracterizarea morfologică a tumorii, ci evaluarea funcției renale. Scintigrafia cu DMSA este utilizată pentru aprecierea funcției corticale și identificarea eventualelor zone de parenchim renal compromis. În contextul tumorilor chistice, investigația este utilă pentru estimarea funcției renale diferențiale și pentru planificarea intervențiilor chirurgicale conservatoare. Totuși, capacitatea sa de a diferenția diferitele tipuri histologice de tumori este limitată, motiv pentru care nu poate fi considerată o metodă principală de diagnostic tumoral. Rolul său este complementar, furnizând informații funcționale care completează datele anatomice obținute prin celelalte tehnici imagistice.

Discuții. Compararea directă a metodelor de examinare prin ecografia sistemului urinar, tomografia computerizată, rezonanța magnetico-nucleară, evidențiază faptul că niciuna nu poate furniza singură toate informațiile necesare pentru diagnosticul complet. Ecografia rămâne metoda optimă pentru screening și detectarea inițială a leziunilor. Tomografia computerizată oferă o evaluare rapidă și detaliată a anatomiei tumorale și a extensiei locale, însă utilizarea sa este limitată de expunerea la radiații. Rezonanța magnetică oferă cea mai bună caracterizare tisulară și cea mai precisă evaluare a extensiei loco-regionale, fără expunere la radiații, devenind astfel metoda preferată în multe centre specializate [6]. Scintigrafia completează investigațiile morfologice prin furnizarea de informații privind funcția renală și contribuie la planificarea tratamentului chirurgical.

Una dintre dificultățile majore întâlnite în practica clinică este diferențierea imagistică dintre nefromul chistic și nefroblastomul chistic parțial diferențiat. Literatura recentă arată că, în numeroase situații, caracteristicile ecografice, tomografice și chiar cele RMN sunt foarte asemănătoare. Ambele entități se prezintă ca mase multiloculate cu septuri fine și fără componente solide evidente. Diagnosticul definitiv este adesea stabilit doar prin examen histopatologic după excizia chirurgicală. Această limitare explică de ce imagistica modernă, în ciuda progreselor tehnologice, nu poate înlocui complet evaluarea anatomopatologică [8].

Tendențele actuale de cercetare se concentrează asupra utilizării inteligenței artificiale și a tehnicilor avansate de analiză imagistică pentru îmbunătățirea diagnosticului diferențial. Algoritmii de învățare automată aplicabili imaginilor CT și RMN au demonstrat rezultate promițătoare în caracterizarea leziunilor chistice complexe și în evaluarea volumetrică a tumorilor. Deși aceste metode sunt încă în faza de dezvoltare, ele pot reprezenta în viitor un instrument important pentru creșterea acurateței diagnostice și reducerea necesității unor proceduri invazive [9, 10].

Concluzie. Evaluarea afecțiunilor tumorale chistice renale la copii necesită o abordare multimodală. Ecografia reprezintă metoda inițială de investigare, tomografia computerizată și rezonanța magnetică furnizează informații anatomice detaliate și permit stadializarea preoperatorie, iar scintigrafia completează evaluarea prin aprecierea funcției renale. Dintre toate metodele disponibile, rezonanța magnetică oferă în prezent cel mai bun raport între acuratețea diagnostică și siguranța pacientului pediatric, motiv pentru care utilizarea sa este în continuă creștere în cecentrele specializate.

Bibliografie:

1. Salzillo C, et al. Paediatric Renal Tumors: A State-of-the-Art Review. *Cancers*. 2025.
2. Van Peer SE, et al. Clinical and Molecular Characteristics and Outcome of Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma and Cystic Nephroma: A Narrative Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2021.
3. Shinde N, et al. Pediatric Cystic Nephroma: A Case Report and Review of the Literature. *Karnataka Journal of Urology*. 2024.
4. Puchertova M, et al. A Unique Case of Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2024.
5. Chao L, et al. Pediatric Unicystic Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma. *Frontiers in Pediatrics*. 2022.
6. Dalkiran B, et al. Imaging of Renal Pseudotumors in Children. *Pediatric Radiology*. 2025.
7. National Cancer Institute. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors (PDQ®). Updated 2025.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. 5th Edition. 2022.
9. European Society of Paediatric Radiology. Current Imaging Approaches in Pediatric Renal Tumors. 2024.
10. Society for Pediatric Radiology. Recommendations for Imaging Evaluation of Pediatric Renal Masses. 2023.

AVANTAJELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL MINIM INVAZIV AL BOLII PILONIDALE LA COPII

E. Gheras², Iu. Nepaliuc^{1,2}

*1Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică "Natalia Gheorghiu",
USMF "Nicolae Testemițanu".*

2IMSP Spitalul Municipal Clinic "V.Ignatenco", Chisinau, Moldova

Rezumat

În acest articol se prezintă tratamentul chirurgical al copiilor cu chisturi pilonidale. În articol este descris diagnosticul chisturilor pilonidale. Este prezentată o clasificare a bolii, pe baza căreia sunt propuse strategii de tratament în funcție de stadiu.

În articol se prezintă tipurile de tratament chirurgical și aplicarea acestora în funcție de complexitatea fistulelor. Sunt descrise metodele și avantajele metodelor de tratament minim invazive moderne în tratamentul chisturilor pilonidale.

***Cuvinte cheie:** chist coccigian, copii, tratament chirurgical, metode minim invazive*

ADVANTAGES OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF PILONIDAL DISEASE IN CHILDREN

Summary

This article presents the surgical treatment of children with pilonidal cysts. The article describes the diagnosis of pilonidal cysts. A classification of the disease is presented, based on which treatment strategies are proposed depending on the stage. The article presents the types of surgical treatment and their application depending on the complexity of the fistulas. The methods and advantages of modern minimally invasive treatment methods in the treatment of pilonidal cysts are described.

***Keywords:** coccygeal cyst, children, surgical treatment, minimally invasive methods*

Introducere

Chistul pilonidal (sinus pilonidal, boala pilonidală) – prezența în regiunea sacrococcigiană a unui canal îngust, situat subdermal, căptușit cu epitelii, care conține foliculi de păr și glande sebacee. Este mai frecvent la sexul masculin (3/1), mai ales la cei cu hiperpilozitate, hipertanspirație cu o igienă precară; boala pilonidală devine manifestă clinic la copii de vârstă pubertară și adolescenți, o dată cu creșterea pilozității și creșterii glandelor sebacee (14 -18 ani). Relevanța acestei probleme se datorează incidenței relativ ridicate a bolii în populație: 26 de cazuri la 100.000, boala afectând cel mai frecvent persoanele tinere, de vârstă active.

Există aproape un consens asupra etiologiei. Se socotește că chistul pilonidal este dobândit, părul fiind agentul care provoacă boala. Metoda principală de tratament este cea chirurgicală. În timp ce un abces acut poate fi tratat prin incizie și drenaj, sinusurile

pilonidale cronice necesită intervenții chirurgicale mai ample, cum ar fi excizia tractului sinusal.

Sunt utilizate mai multe proceduri chirurgicale pentru excizia chistului: cu plagă deschisă, semideschisă sau închisă pentru vindecare [1,2]. Cu toate acestea la momentul actual nu există un consens cu privire la metoda optimă de tratament chirurgical. Rata de complicații și recidive, variind de la 12% la 40%, conform diverselor surse. Problema are și aspect social-economic: durata lungă de cicatrizare a plăgii, spitalizare de lungă durată, reîntoarcere îndelungată la modul obișnuit de viață.

Pentru a reduce rata de complicații și recidive, din în ce mai frecvent pe larg se introduc noi metode de tratament chirurgical, inclusiv și metode minim invazive cu rezultate bune în ce privește morbiditatea, vindecarea, recurența și vindecarea bolii.

Din multitudinea metodelor prezente și utilizate în ultima perioadă cum ar fi: tratamente minim invaziv tehnica Moshe-Gips [3,4], sinusectomia metoda Soole, excizia minim invazivă cu laser a sinusului pilonidal [5], procedura EPSiT - tratamentul endoscopic al sinusului pilonidal. [6]. Care au arătat rezultate promițătoare în tratamentul sinusului pilonidal.

În clinica noastră pentru a îmbunătăți rezultatele operației, în special pentru reducerea ratei de recurență am încercăm să facem unele modificări și să îmbunătățim tehnica Gips și metoda sinisectomie Soole.

Material și metode. Au fost studiate fișele medicale a 96 pacienți cu chisturi pilonidale tratați în clinica noastră în ultimii 3 ani. Formele asimptomatice și formele acute cu abcedare au fost scoase din grupul principal – formele cronice ale bolii pilonidale.

În studiul dat au fost incluse numai cazurile cronice utilizând clasificarea propusă de Guner (2016):

Stadiul I: Fistulă cutanată unică pe linia mediană, fără extensii laterale. Stadiul II: Mai multe fistule cutanate pe linia mediană, fără extensii laterale (St.IIa: 2-3 fistule, St. IIb: >3 fistule).

Stadiul III: Fistulă sau stome situate pe linia mediană cu extensie laterală într-o direcție.

Stadiul IV: Fistulă sau stome situate pe linia mediană cu extensie laterală în ambele direcții spre linia mediană.

Stadiul V: Recidiva bolii după orice intervenție terapeutică anterioară. Fistulă sau stome situate pe linia mediană.

În lotul de studiu au fost selectați și incluși 60 de copii și adolescenți cu boala pilonidală cronică supuși intervențiilor chirurgicale prin diferite metode în perioada ultimilor trei ani. Din acest lot la 40 de copii cu chist pilonidal complicat prin fistule primare s-a luat în considerare severitatea și prevalența procesului inflamator, precum și relația topografic-anatomică a regiunii sacro-coccigiane.

Și în dependență de stadiul și severitatea bolii se determina metoda de tratament chirurgical: deschisă sau minim invazivă.

1. Metoda deschisa – 11
3. Metoda semideschisa (marsupalizarea) –14
4. Metoda închisă cu lateralizarea suturii (Karidakis, Bascom) -8
5. Metoda minim invazivă – 7

Rezultate obținute. Caracteristicile pacienților:

Metoda de tratament chirurgical –deschisă. Indicații – CP gr.III–V

Este o metodă tradițională veche, folosită și până în prezent pe larg, de către chirurgii generaliști (fig.1).



Fig.1 Excizia chistului pilonidar gr.IV cu păstrarea deschisă sub pansament cu antiseptice a defectului plăgii, pozele pe dreapta arată cicatrizarea la 56-a zi și la 85 -a zi postoperator

Avantajele sunt o rată mică de recurențe până la 5,9%, dar are o durată lungă de cicatrizare a plăgii, li limitarea activităților pe o perioadă de lungă durată: 60 – 90 zile.

Tehnica semi-deschisă implică sutura marginilor plăgii la fascia sacrală cu suture separate după excizia chistului sacro-coccigian.

Ligaturile strâng marginile, creând astfel condiții favorabile pentru vindecarea prin cicatrizare primară, asigură și o hemostază și un drenaj bun. După aceste intervenții chirurgicale la pacienți, vindecarea completă a rănilor are loc după 45 - 50 zile. Complicațiile supurației cu această metodă de tratament apar în 9,8-13,3% din cazuri, iar recidivele apar în 1,7% din cazuri (fig.2).



Fig.2. Metode tratament chirurgical semideschise. Indicații – CP gr. III - IV

Metoda Karydakis. Principala metodă de îmbunătățire a tehnicilor chirurgicale cu suturarea și închiderea plăgii, pentru reducerea perioarei de cicatrizare a plăgii, reducerea ratei de complicații, a fost îndepărtarea plăgii din pliul intergluteal și reducerea volumului și suprafeței plăgii.

G.E. Karydakis (1973) a propus o metodă denumită "asimetrică" pentru tratarea pacienților cu CP cu forme complicate și recidivante. Această metodă constă în excizia chistului pilonidal în până la fascie și deplasarea plăgii postoperatorii din pliul intergluteal către una dintre fese cu reducerea suprafeței plăgii.



Fig.3. CP. Gr.IV
Tratament pe etape



Hotarele pliurilor și hotarele
chistului excizat



Conținutul chistului
exciza



Defectul chistic



Mobilizarea subcutanului



Aplicarea suturilor intracutane

Fig.3. Etapele metodei de tratament chirurgical închise în CP gr. IV-V, cu lateralizarea suturii față de linia medie. Metoda Karidakis

Tratamentul chirurgical minim invaziv.

Caracteristicile pacienților. În acest studiu au fost incluși 7 pacienți cu afecțiune sinusală pilonidală primară necomplicată gr.I-III, care au fost asupuși tratamentului chirurgical utizând tehnicile Soll și Gips modificate (sinusctomie si fistulei sinusale subcutană pilonidală). Intervențiile minim invazive nu au fost dependente alte criterii, cum ar fi vârsta, sexul, obezitatea sau numărul de fose (fig.4, 5).

Tehnica Moshe-Gips modificată, este utilizată în cazurile prezentei CP de gr.I – II, când chistul este depistate primar și constă din 1 – 3 fistule pe linia inefesienă și constă în endofistulectomie.

Metoda constă în mobilizarea și îndepărtarea separată a fistulelor piulonidale externe, utizând incizii circulare. Apoi mobilizăm subcutan tractul fibros sinusal. După mobilizarea completă îndepărtăm sinusul pilonidal împreună cu fosetele prin subcutan prin una din inciziile circulare utilizând firul ghid.

Plaga irigată cu H2O2, în final în cavitatea restantă se aplică un pansament antibiotic și hemostatic (fig.4)



Fig.4. Tehnica Moshe – Gips modificată aplicată în tratamentul CP

Sinusectomia Soll

Sinusectomia prin metoda Soll este o intervenție chirurgicală minim invazivă utilizată pentru tratarea chistului pilonidal depistată primar cu câteva fistule pilonidale primare și secundare situate pe linia medie interfesienă sau în apropierea ei. Metoda reprezintă o alternativă modernă la excizia clasică „în bloc”. Spre deosebire de chirurgia tradițională, care îndepărtează porțiuni mari de piele și țesut adipos, metoda descrisă de Soll constă exclusiv în extirparea selectivă a fistulelor și chistului pilonidal prin subcutan, păstrând intactă pielea din jurul ei

Sinisectomie chistului pilonidal metoda Soll. După pregătirea pielii cu soluție antiseptică, cu incizii circulare, în funcție de dimensiunile fistulelor. După hidro preparare folosind foarfecele se mobilizează sinusul pilonidal împreună cu fistulele mobilizate și îndetărtate printr-un singur loc. Cavitatea sinusului se irigă cu H2O2 și se tamponează cu peliculă hemostatică îmbibată cu antibiotic (fig5).

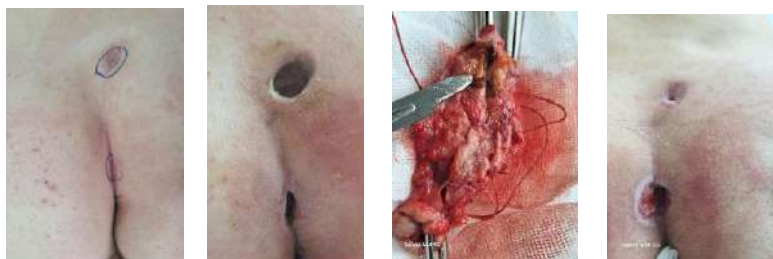


Fig.5. Tehnica Soll modificată aplicată în tratamentul CP.gr.III
Excizie. Piesa operatorie 10-a zi postoperator

Avantajele metodelor minim invazive utilizate la pacienții din grupul de studiu. Tehnica operative este ușor efectuată cu o durată relativ mai scurtă. Durata intervenției chirurgicale în mediu circa 30 minute.

Sângerarea intra și postoperatorie este minimală. Postoperator poartă dură în decurs de 24 -48 de ore (la 2 pacienți).

Durerea postoperatorie a fost minimală și nu a necesitat preparate puternice antidoliore. Infecție postoperatorie: nu a fost detectată nicio infecție.

Cicatrizarea și timpul de vindecare postoperatorie, în săptămâni, a fost (2- 4 săptămâni în medie). Timpul de revenire postoperatorie la activități 7 – 10 zile. Pacienții sau întors la studiu școlar și la modul de viață normal și la locul de muncă în mediu la 14 -20 zi.

Satisfacția pacienților: pacienții din grupul cu tehnica minim invazivă prezintă o satisfacție mai bună la 1 lună după intervenția chirurgicală, comparative cu tehnicile tradiționale. Rata de recurență postoperatorie în primele 6 luni: nu a fost detectată nici o recurență.

Discuții

La momentul actual tehnicile chirurgicale sofisticate cu rezecții majore, metode plastice sunt utilizate doar în cazurile complicate, cu fistule multiple, bilaterale și în chisturi pilonidale recidivante [7]. Actualmente, multe tehnici minim invazive au fost dezvoltate pentru a reduce complicațiile postoperatorii, cum ar fi tehnica Moshe Gips care a fost aprobată ca o tehnică minim invazivă eficientă în tratamentul sinusului pilonidal în cadrul primei conferințe privind sinusul pilonidal de la Berlin 2017 organizată de societatea australiană de sinus pilonidal [3,4]. În paralel a fost raportată posibilitatea de excizie minim invazivă cu laser a sinusului pilonidal[5] și tratamentul endoscopic al sinusului pilonidal (procedura EPSiT) [6].

Toate aceste tehnici s-au dovedit eficiente în reducerea complicațiilor postoperatorii și a ratelor de recurență, dar au avut încă o șansă scăzută.

În acest studiu am folosit ca metodă de tratament minim invaziv și am încercat să identificăm avantajele metodelor: sinusectomie subcutanată propusă de către Soll (2008) și tehnici Moshe-Gips și prin îndepărtarea întregului tract sinusal și a foselor ca un singur bloc [3, 4].

Tehnica Soll modificată (endosinusectomia pilonidală) este o abordare minim invazivă nouă utilizată în tratamentul sinusului pilonidal. O serie de metode noi pe larg se introduc în tratamentul minim invaziv al chistului pilonidal (5, 6).

Metoda endoscopică (EPSiT). Chiuretajul și electrocoagularea țesutului CP folosind echipament specializat endoscopic [3, 4].

O altă metodă este tratamentul CP folosind tehnologii laser. După chiuretaj o fibră laser este introdusă în cavitatea CP, iar energia laser cu o lungime de undă de 1470 nm provoacă distrugerea fototermică, coagularea și obliterarea tracturilor fistulare și a cavității chistice [5]. Totuși tratamentul ideal ar fi obținerea celei mai mici recidive posibile din cauza tractului fibrotic sinusal restant și o vindecare rapidă care ar permite pacienților să revină rapid la activitatea normală, cu morbiditate minimă și un risc scăzut de complicații [5,7].

Concluzie. Necesită de menționat că tratamentul copiilor cu chisturi pilonidale este o problemă semnificativă. Metodele chirurgicale actuale nu sunt întotdeauna satisfăcătoare pentru chirurghi, din cauza apariției frecvente a recidivelor bolii, complicațiilor și vindecarea prelungită a rănilor. În ciuda numeroaselor studii, alegerea celei mai optime metode chirurgicale pentru tratamentul chisturilor pilonidale rămâne controversată. Dificultatea constă în faptul că intervențiile chirurgicale al chisturilor pilonidale sunt dificil de standardizat. Alegerea tehnicii trebuie să fie strict individualizată, în funcție de natura bolii, dimensiunea țesutului afectat, numărul de deschideri ale fistulelor, localizarea acestora și severitatea procesului inflamator.

Prin urmare, tehnicile minim invazive sunt recomandate ca opțiune chirurgicală principală pentru sinusul pilonidal primar necomplicat gr.I-III, metodele chirurgicale tradiționale fiind rezervată cazurilor recurente sau complicate.

Bibliografie

1. Oxford handbook of clinical surgery. colorectal surgery, pilonidal disease . Greg Mclatchie (ed): Oxford university press, united kingdom; 2013. ch11:p408.
2. Stauffer, V.K.: Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. Sci Rep. 8:3058.
3. Radwan S (2022): Advantages and Efficacy of Minimal Invasive Moshe-Gips Technique in Pilonidal Sinus Surgery. J Surg. 7:1622. 10.29011/2575-9760.001622
4. Minimally invasive surgery for the treatment of pilonidal disease. The Gips procedure on 2347 patients .Int J Surg. 2016, 36:201-205. 10.1016/j.ijssu.2016.10.040. Epub 2016 Oct 29
5. SMILE technique for Pilonidal Sinus destruction with a radial laser probe - video vignette . January. 2021, 13 of 14 23:10.1111/codi.15518
6. Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment: Long-Term Results of a Prospective Series . JSLS. 2017, 21:2017-00043. 10.4293/JSLS.2017.00043
7. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. Москва. Медицинское информационное агентство. 2006. 153 с.

ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ A NEUROTOXICOZEI ASOCIATE SEPSISULUI ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ: CAZ CLINIC

A.Catrinescu, L.Chiriac, J.Bernic, L.Dolghier,

Catedra de chirurgie ,ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu”

IMSP Institutul Mamei și Copilului , Chișinău R.Moldova

Rezumat. În ciuda progreselor semnificative ale medicinei moderne, sepsisul rămâne o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în practica pediatrică. În acest articol este prezentat un caz clinic de sepsis sever la un copil cu megacolon congenital, complicat cu neurotoxicitate, edem difuz al creierului și injurie renală acută. Sunt descrise aspectele cheie ale terapiei intensive, incluzând suport respirator, terapie antibacteriană și menținerea stabilității hemodinamice și asigurarea unei perfuzii tisulare adecvate. Cazul prezentat subliniază importanța critică a diagnosticului precoce, a terapiei intensive adecvate și a abordării multidisciplinare în tratamentul sepsisului sever cu neurotoxicitate la copii.

Cuvinte cheie: *sepsis, neurotoxicitate, biomarkeri, insuficiență cerebrală, suport respirator și hemodinamic, antibioticoterapie .*

Introducere. Sepsisul reprezintă o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizată printr-un răspuns inflamator sistemic la infecție, care progresează către apariția disfuncției multiple de organe .Neurotoxicitatea sau encefalopatia septică (ES) este o complicație frecventă și severă, care agravează semnificativ prognosticul pacienților. ES se manifestă printr-un spectru larg de tulburări neurologice până la afectarea cognitivă pe termen lung .

Scopul. Abordarea terapeutică complexă a sepsisului asociat cu neurotoxicitate în practica pediatrică , cu accent pe controlul infecției, menținerea perfuziei și oxigenării tisulare, modularea răspunsului inflamator și prevenirea complicațiilor .

Materiale și metode. Copil cu vârsta de 6 luni, internat în secția de terapie intensivă pediatrică după stop cardio-respirator , resuscitat cu succes , pacient cu megacolon congenital(Maladia Hirshsprung) la 17 zi postoperator cu șoc endotoxice , hipovolemice, la terapie vasopresorie combinată cu dereglări hidroelectrolitice, metabolice severe. Au fost analizate valorile inițiale cît și dinamica evolutivă a parametrilor de rutină, a biomarkerilor inflamatori și corelarea parametrilor clinici și paraclinici.

Rezultate. Cazul prezentat evidențiază importanța recunoașterii precoce a neuroinfecțiilor severe la copii și aplicarea promptă a terapiei intensive. Pacientul a prezentat valori crescute ale Feritinei, CRP și PCT, lactatului la momentul admisie, în corelație cu severitatea clinică a sepsisului. Valorile ridicate ale PCT (>2 ng/mL) s-a asociat cu forma severă a encefalopatiei septice. Dinamica descrescătoare a CRP și PCT a fost corelată cu o evoluție favorabilă sub antibioticoterapie țintită și suport intensiv. Lactatul seric crescut a indicat risc de șoc septic și a avut valoare prognostică negativă. Feritina crescută indică severitatea inflamației și poate semnală sindroame de hiperinflamație.

Concluzii. Sepsisul asociat cu neurotoxicitate reprezintă o afecțiune gravă ce necesită tratament complex și multidisciplinar. Diagnosticul precoce și terapia intensivă adecvată – inclusiv eliminarea sursei de infecție, menținerea perfuziei, controlul inflamației și neuroprotecția – pot îmbunătăți semnificativ prognosticul neurologic și pot reduce mortalitatea.

Cuvinte cheie: *sepsis, neurotoxicitate, biomarkeri, insuficiență cerebrală, suport respirator și hemodinamic, antibioticoterapie.*

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO SEPSIS-ASSOCIATED NEUROTOXICITY IN PEDIATRIC PRACTICE (CASE REPORT)

A. Catrinescu, J. Bernic, L. Dolghier, L. Chiriac

Introduction. Sepsis is a life-threatening condition characterized by organ dysfunction resulting from a dysregulated host response to infection. Sepsis-associated neurotoxicity, also referred to as septic encephalopathy, is one of the most severe complications of sepsis and is associated with increased mortality and long-term neurological sequelae.

Aim. To highlight the comprehensive therapeutic approach to sepsis-associated neurotoxicity in pediatric practice, with a focus on infection control, maintenance of adequate tissue perfusion and oxygenation, modulation of the inflammatory response, and prevention of complications.

Materials and Methods. We present the case of a 6-month-old infant admitted to the Pediatric Intensive Care Unit following a successfully resuscitated cardiorespiratory arrest. The patient, with a history of congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease), developed septic shock with endotoxic and hypovolemic components on postoperative day 17, requiring combined vasopressor support in the setting of severe electrolyte and metabolic disturbances. Initial laboratory parameters, inflammatory biomarkers, and their dynamic changes were analyzed and correlated with the patient's clinical course.

Results. Upon admission, the patient demonstrated markedly elevated levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), ferritin, and serum lactate, which correlated with the severity of the septic condition. Elevated PCT levels (>2 ng/mL) were associated with severe manifestations of septic encephalopathy. A progressive decline in inflammatory markers during targeted antibiotic therapy and comprehensive intensive care management was associated with clinical improvement. Increased serum lactate reflected tissue hypoperfusion and was indicative of an unfavorable prognosis. Elevated ferritin levels reflected the severity of the inflammatory response and suggested the possibility of a hyperinflammatory syndrome.

Conclusions. Sepsis-associated neurotoxicity represents a severe clinical condition requiring early diagnosis and a multidisciplinary therapeutic approach. Prompt infection control, adequate hemodynamic and respiratory support, monitoring of inflammatory biomarkers, and implementation of neuroprotective strategies may significantly improve neurological outcomes and reduce mortality.

Keywords: *sepsis, sepsis-associated encephalopathy, neurotoxicity, inflammatory biomarkers, pediatric intensive care, hemodynamic support, antibiotic therapy.*

BURNOUT ÎN PEDIATRIE

Elena Donisa^{1,2}, Anca Ivanov^{1,2}, Alina Murgu^{1,2}, Eduard Vasile Roșu^{1,2}

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

² Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România

Introducere Burnout-ul reprezintă una dintre cele mai importante provocări cu care se confruntă personalul medical în prezent. În pediatrie, solicitările profesionale sunt adesea amplificate de relația particulară cu copilul și familia acestuia, de responsabilitatea deciziilor clinice și de expunerea repetată la situații cu încărcătură emoțională ridicată. Înțelegerea factorilor care favorizează apariția burnout-ului și a impactului acestuia asupra practicii pediatrice este esențială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenție.

Materiale și metode Lucrarea reprezintă o sinteză narativă a literaturii de specialitate privind burnout-ul în pediatrie. Au fost analizate publicații relevante referitoare la factorii de risc, manifestările sindromului de burnout, consecințele asupra personalului medical și implicațiile asupra calității îngrijirii copilului.

Rezultate Datele disponibile arată că burnout-ul în pediatrie este favorizat de suprasolicitarea profesională, deficitul de personal, sarcinile administrative crescute și expunerea constantă la situații cu impact emoțional semnificativ. Manifestările cel mai frecvent raportate includ epuizarea emoțională, scăderea satisfacției profesionale și dificultăți în menținerea implicării afective în activitatea clinică. Consecințele pot depăși nivelul individual, influențând relația cu pacientul și familia acestuia, climatul de lucru din cadrul echipei medicale și, implicit, calitatea îngrijirii acordate copilului. Literatura recentă susține necesitatea unor intervenții care să combine măsuri de sprijin pentru personalul medical cu îmbunătățirea condițiilor organizaționale în care acesta își desfășoară activitatea.

Concluzii Burnout-ul în pediatrie reprezintă o problemă complexă, cu implicații asupra profesioniștilor, pacienților și serviciilor medicale. Identificarea precoce a factorilor de risc și implementarea unor măsuri de prevenție adaptate pot contribui la protejarea personalului medical și la menținerea calității îngrijirii pediatrice.

Cuvinte-cheie: *burnout, pediatrie, epuizare profesională, personal medical, calitatea îngrijirii, prevenție.*



**19–20 iunie 2026,
Academia de Științe a Moldovei
Chișinău, Republica Moldova**