

# Бронхиална обструкция при деца с неопластични заболявания

Доц. Искра Христозова<sup>1</sup>, доц. Пенка Переновска<sup>2</sup>, д-р Таня Христова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СБАЛДОХЗ, София

<sup>2</sup>Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, София

## Резюме

За период от 3 до 13 години са проследявани 32 деца с различни неоплазми без белодробни метастази (ембрионални тумори, малигнени лимфоми, саркоми, белодробни канцероиди). Всички деца са оперирани, 29 пациенти са провели химиотерапия, като 17 от тях са облъчвани. При 6 деца на възраст от 4 до 7 години, провели лъчелечение в областта на медиастинума, се наблюдава деформация на гръдния кош с предразположение към чести инфекции, с бронхообструктивен синдром и смесен тип на тежка вентилаторна недостатъчност. При дете с проведено медиастинално лъчелечение и химиотерапия с блеомицин и фармарубицин се установи констриктивен перикардит и тежка бронхиална обструкция, резистентна на лечение; заболяването завърши фатално. В групата на 17 деца, провели лъчелечение, при 5 (30%) се наблюдава краткотраен бронхообструктивен синдром. Динамичното проследяване на 29 деца, лекувани с химиотерапия, установи при 7 пациента, получавали циклофосфамин, бронхообструктивен синдром с различна степен и продължителност.

**Ключови думи:** бронхообструктивен синдром, неоплазми, химиотерапия, лъчелечение

## Bronchial Obstruction In Children With Neoplasms

Iskra Christosova<sup>1</sup>, Penka Perenovska<sup>2</sup>, Tanya Hristova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Child Oncohematology Hospital Sofia, Oncology, Sofia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, University Hospital "Alexandrovskia"

## Abstract

For the period of 3 to 13 years, 32 children without lung metastases treated for different malignances (embryonal tumors, malignant lymphomas, sarcomas, lung canceroid) were followed up. All children were treated with surgery, from them 29 patients with combined chemotherapy and 17 patients underwent radiotherapy. As a side effect of irradiation and deformation of the chest was observed in 6 children which caused a severe mixed type of ventilatory insufficiency and recurrent lung infections with bronchoobstructive syndrome. One child with mediastinal irradiation and with chemotherapy with bleomycin and farmarubicin had constrictive pericarditis and severe bronchial obstruction, resistant to the treatment, had a fatal outcome. In the group of 17 patients with radiotherapy, in 5 of the cases (30%) a short term bronchoobstructive syndrome was observed. The dynamic observation of 29 children treated with chemotherapy discovered in 7 patients receiving cyclophosphamid bronchoobstructive syndrome with different degree of expression and duration.

Conclusion: The radiotherapy in the chest region which was performed in early childhood can cost deformations which can be followed up by ventilatory insufficiency. In none of examined children bronchiectasias or remodeling of the bronchi was observed.

**Key words:** bronchoobstructive syndrome, neoplasms, chemotherapy, radiotherapy

## Въведение

Противотуморното лечение (лъчелечение и химиотерапия, особено в комбинация) може да има токсичен ефект както върху въздухоносните пътища, така и върху белодробния интерстициум. Проучени са късните ефекти на лъчелечението, белодробната токсичност на някои цитостатици, като блеомицин, циклофосфамид, метотрексат, винбластин, BCNU, но няма съобщения у нас за подлежащо белодробно заболяване, включващо астма, като ранна изява на страничните действия от приложеното лечение на деца с онкохематологични заболявания.

## Цел

Клинично проследяване на бронхообструктивен синдром при деца с неоплазми, без белодробни метастази, след проведено анти-неопластично лечение.

## Пациенти и методи

В рамките на период от 3 до 13 години са проследени 32 деца с бронхиална обструкция, лекувани по повод на различни малигнени заболявания (ембрионални тумори, малигнени лимфоми, саркоми и белодробен карцином).

Всички деца са лекувани хирургично. При 29 е проведена полимедикаментозна химиотерапия, включваща цитостатиците фармарубицин, с обща максимална кумулативна доза (ОМКД) до 360 mg/m<sup>2</sup>, и ендоксан, с ОМКД от 6000 до 12 000 mg/m<sup>2</sup>. При 6 деца е приложен блеомицин с ОМКД до 120 mg/m<sup>2</sup> и винбластин с ОМКД 72 mg/m<sup>2</sup>. При изследваната от нас група деца нито едно не е получавало BCNU и метотрексат. Лъчетерапия е проведена при 17 деца с ООД от 25 до 35 Gy. Децата с белодробен карцином не са провеждали лъчелечение и химиотерапия.

Лабораторни изследвания:

1. Рентгенографско изследване на гърден кош;
2. Функционално изследване на дишането;
3. Микробиологично и цитологично изследване на храчка;
4. Фибробронхоскопия с БАЛ;
5. КАТ;
6. Имунологично изследване;
7. Кожно-алергични тестове;
8. Консултация с оториноларинголог.

Проведен е индивидуален подход на изследване на пациентите, съобразно историята на заболяването и физикалния статус.

## Резултати

Динамичното проследяване на пациентите показва деформация на гърдната стена при 6 от децата с медустинален невробластом и плевро-пулмонален бластом, като резултат от проведената комбинирана терапия (хирургично лечение и лъчетерапия).

При тези пациенти се наблюдава висока честота на тежък смесен тип на вентилаторна недостатъчност, в комбинация с рекурентни белодробни инфекции с бронхообструктивен синдром.

Едно от децата, момиче с болест на Хочкин, на 8-годишна възраст, провело лъчелечение в областта на медустиномума с ООД 35 Gy, получило ОМКД фармарубицин 360 mg/m<sup>2</sup> и блеомицин 120 mg/m<sup>2</sup>, завърши фатално с картината на констриктивен перикардит и тежка бронхиална обструкция, резистентна на бронходилататорна терапия. Микробиологичното изследване на храчка бе негативно.

При двама от пациентите с белодробен карцином БАЛ и цитологичното изследване показаха катарално-пурулентен ендобронхит.

След проведеното хирургично лечение симптомите на бронхиална обструкция претърпяха обратно развитие. Тези деца не са провеждали лъчелечение и химиотерапия.

В групата от 17 деца с проведена радиотерапия клинично се отчете персистирането на бронхообструктивен синдром с продължителност от 1–3 месеца, характеризиращ се с кашлица, леко намаление на FEF 25–75 и негативни кожно-алергични тестове, без значима еозинофилия в изследвания назален секрет и индуцирана храчка.

В последната доминират епителни клетки, главно от ГДП, с незначително количество мукус и единични неутрофилни клетки.

При две деца се проведе диагностична фиброскопия с БАЛ. Цитологичното изследване на БАЛ показа данни за катарален ендобронхит.

Динамичното проследяване на тези деца обективизира нормална белодробна функция и рентгеноморфология.

Деца с болест на Реклингхаузен, при което се диагностицира фибросарком с медустинал-

на локализация, е неадекватно лекувано в продължение на четири години по повод на „свирене“, интерпретирано като бронхиална астма.

От седем деца, провели химиотерапия с циклофосфамид, фармарубицин и винкристин в стандартни дози, при две до шестия цитостатичен цикъл се демонстрира бронхообструктивен синдром с различна продължителност и степен, като при шест от тях се постигна добър контрол с прилагането на инхалаторни кортикостероиди и антилевкотриени. Само едно от тези деца показва известна резистентност към проведеното лечение и при всеки нов цитостатичен курс се демонстрираха симптоми на бронхиална астма, което налагаше предтерапевтична подготовка. В хода на лечението на бронхиалната обструкция се проведе функционално изследване на дишането, показващо обструктивен тип на вентилаторна недостатъчност. Кожно-алергичните тестове се позитивираха спрямо домашен прах и полени.

Цитологичното изследване на храчка и назален секрет установи значителна еозинофилия – до 7%.

При нито едно от приживелите 31 деца, в хода на динамичното проследяване, не се наблюдава ремоделиране на бронхиалната стена и развитие на бронхиектазии.

## Обсъждане

В литературата данните за бронхообструктивен синдром при деца с неоплазми, при които не са наблюдавани белодробни метастази, са недостатъчни. През 2008 г. за първи път у нас е направено проучване върху дихателната функция при пациенти със сарком на Юинг, направили профилактично облъчване на белите дробове<sup>1</sup>.

В литературата има малко съобщения за причинена остра белодробна токсичност, белодробна фиброза, остър белодробен интерстициален пневмонит след приложение на блеомицин, винбластин алкализирани цитостатични агенти като циклофосфамид, метотрексат, BCNU<sup>2, 3</sup>. При деца в този аспект мащабни проучвания не са правени. Противотуморната терапия (лъчелечение и химиотерапия) има имunosупресивно действие и децата, при които тя се прилага, са предразположени към инфекции с по-тежко протичане. Първоначалните клинични про-

яви на белодробния канцерог са бронхоспазм, но с оперативно лечение симптомите на бронхиална обструкция претърпяват обратен развитие. Някои медикаменти, като блеомицин, циклофосфамид, ендоксан, винбластин, метотрексат, имат прицелен ефект върху белите дробове и страничните прояви върху въздухоносните пътища и белодробния интерстициум могат да се демонстрират с клинични прояви на бронхиална обструкция, която в някои случаи може да еволюира в бронхиална астма.

Белодробното засягане (метастази; механичен тип на бронхиална обструкция; пневмония и плеврити; плеврални изливи), в резултат на имunosупресия, е очаквано усложнение при деца с неоплазми<sup>4, 5</sup>.

Пациентите в ранна детска възраст са с установен по-голям риск в сравнение с другите възрастови групи. Лъчетерапията при деца на възраст под три години е причина за повишена белодробна токсичност. Наблюдава се нарушение в пролиферацията и матuration на алвеолите (водещо до хронична дихателна недостатъчност), увреждане на пневмоцитите II тип, с последващо нарушение на продукцията на сурфактант (намаление на повърхностното напрежение на алвеолите, редуция на белодробния обем и комплайънс). Директното облъчване в областта на белите дробове води и до увреждания на съдово ниво (ендотелни клетки), с нарушение на перфузията и пермеабилитета и стимулиране на колагеновата продукция (белодробна фиброза).

Бронхиалната обструкция е най-честата причина за хоспитализация в детска възраст.

В диференциално-диагностичен аспект този синдром създава затруднения, поради големия диапазон от заболявания, протичащи със суха кашлица, свирене и експираторна диспнея.

## Изводи

Броят на децата не е статистически значим, за да се правят дефинитивни изводи.

Налага се необходимостта от допълнително наблюдение и изследване.

Изхождайки от получените резултати, ние имаме основание за следните препоръки:

1. Появата на суха кашлица и бронхиална обструкция при деца, провеждащи противотуморно лечение, изисква уточнение:

а) локализирана или генерализирана е бронхиалната обструкция;

б) отдиференциране на типа диспнея: експираторна, инспираторна, смесена;

в) отдиференцирането на провокиращите фактори.

2. Свиренето може да е симптом на един от страничните ефекти на антитуморната терапия при деца с неоплазми. При някои от тези случаи развитието на бронхиална астма е в резултат на лечение, действащо като провокиращ фактор.

3. Трябва да се отгледат специално внимание на децата със злокачествени заболявания и атопия (подлежащи на антитуморна терапия). Независимо от причините, водещи до бронхиална обструкция, подходящото антиастматично лечение при деца със злокачествени заболявания води до добър контрол.

4. Тежката степен на деформация на гръдния кош в резултат на хирургична или радиотерапия може да доведе до бронхиална обструкция и рекурентни инфекции на респираторния тракт.

## Заклучение

Лъчетерапията в областта на гръдния кош, проведена в ранната детска възраст,

може да доведе до деформации с последваща вентилаторна недостатъчност. Не се установи ремоделиране на бронхите и поява на бронхиектазии при изследваните деца.

## Литература

1. Христозова, И., Л. Маринова, П. Переновска. Профилактично белодробно облъчване в комплексното лечение на деца с неметастазирал сарком на Ewing. – *Наука Пулмология*, 2008, 3 (2), 58–60.
2. Bauer, K. A., A. T. Skarin, J. P. Balikian et al. Pulmonary complication associated with combination chemotherapy programs. – *Am J Med*, 1983, 74, 557–563.
3. Eigen, H., D. Wyzameski. Bleomycin lung injury in children. – *Am J Pediatric neometal Oncol*, 1985, 7, 71–78.
4. Eiser, C. Quality of Life. – In: Wallan, H., D. Green (eds.). Late effects of childhood cancer. London, Arnold, 2004, 335–349.
5. Friedman, D. L., A. T. Maedows. Late effect of childhood cancer therapy. – *Pediatr Clin North Am*, 2002, 49 (5), 1083–1106.
6. Ginsberg, S. L., R. L. Comis. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. – *Sem Oncol*, 1987, 9, 34–55.
7. Miler, R. W., J. E. Fusner, R. J. Fink et al. Pulmonary function abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. – *Med Pediatr Oncol*, 1986, 14, 202–207.
8. Springmeyer, S. C., N. Flaumay, K. M. Sullivan et al. Pulmonary function changes in long term survivors of a allogenic Bone Marrow Transplantation. New York, Anal R list, 1983, 343–353.
9. Wahl, M. E., N. T. Griscom, Dg. Traggis, N. Jaffe. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. – *Pediatrics*, 1975, 55, 507–514.
10. Weiner, D. J., A. Maity, C. A. Carlson et al. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. – *Pediatr Blood cancer*, 2006, 46 (2), 222–227.