

FIBROZA CHISTICĂ LA COPII – AFECTAREA PULMONARĂ PRIN PRISMA INFECȚIILOR RESPIRATORII

Balanetchi Ludmila

Clinica Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,

Cluj Napoca, România

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Fibroza chistică este cea mai frecventă boală genetică fatală în rândul populației cauziene. Mucusul gros și tenace din plămâni afectați de fibroză chistică are ca rezultat clearance-ul mucociliar compromis și predispune la infecții bacteriene cronice, considerate a fi factorii cheie ai leziunilor progresive și ireversibile ale căilor respiratorii. Infecțiile căilor respiratorii au fost în mod constant identificate ca un subiect prioritar de cercetare. Proliferarea microbiană în căile respiratorii în fibroza chistică este dinamică, microbii inhalați și aspirați imigrând în căile respiratorii inferioare, unde au posibilitatea de a se adapta, concurează cu microflora rezidentă, unde pot evolua către cronicizare. La rândul lor, aceste infecții cronice ale căilor respiratorii duc la inflamația persistentă a gazdei care potențează un cerc vicios de leziuni pulmonare structurale, obstrucție, remodelare bronhoalveolară și deteriorarea funcției respiratorii.

Speciile microbiene cel mai des întâlnite la pacienții cu FC sunt *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și complexul *Burkholderia cepacia*. Alți agenți recunoscuți cu rol secundar a căror semnificație clinică a crescut în ultimii ani sunt *Stenotrophomonas maltophilia*, *Hemophilus influenzae*, *Mycobacterium species nontuberculoase*, ciuperci din genul *Aspergillus fumigatus*, și virusurile respiratorii.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, infecții pulmonare, copii.

Summary

Cystic fibrosis is the most common fatal genetic disease among the Caucasian population. Thick, tenacious mucus in cystic fibrosis lungs results in compromised mucociliary clearance and predisposes to chronic bacterial infections, which are thought to be key drivers of progressive and irreversible airway damage. Respiratory tract infections have consistently been identified as a priority research topic. Microbial proliferation in the airways in cystic fibrosis is dynamic, with inhaled and

aspirated microbes immigrating to the lower airways, where they have the opportunity to adapt, compete with resident microflora, where they can progress to chronicity. In turn, these chronic airway infections lead to persistent host inflammation that potentiates a vicious cycle of structural lung damage, obstruction, bronchoalveolar remodeling, and deterioration of respiratory function.

The most common microbial species in CF patients are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex. Other recognized secondary agents whose clinical significance has increased in recent years are *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, nontuberculous *Mycobacterium* species, *Aspergillus fumigatus* fungi, and respiratory viruses.

Key words: cystic fibrosis, lung infections, children.

Introducere.

Fibroza chistică (FC) este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal recesivă, cu evoluție progresivă care afectează mai multe sisteme de organe. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală genetică fatală în rândul populației cauziene, cu o prevalență estimată la ≥ 100.000 de persoane în întreaga lume [13]. Incidența FC în Republica Moldova este de 1:1000 – 1:3000 nou-născuți. Incidența FC în Statele Unite este estimată la 1000 de cazuri noi anual, cu rate similare găsite în Regatul Unit și Canada. În întreaga Uniune Europeană, 1 din 2000 până la 3000 de sugari sunt diagnosticați cu CF [5]. Potrivit cercetărilor, multe țări demonstrează dovezi ale scăderii incidenței FC datorită implementării screening-ului nou-născutului. Conform unei analize a 2 studii control randomizate, 88% dintre nou-născuții screening-au menținut funcția pulmonară normală până la vârsta de 7 ani, comparativ cu 75% dintre nou-născuții nescreenizați; cu toate acestea, de-a lungul timpului, diverși factori au modificat rezultatele pulmonare pe termen lung, indiferent de screening [14].

În timp ce CF afectează atât bărbații, cât și femeile în mod egal, pacienții de sex feminin cu FC demonstrează o speranță de viață mai scurtă decât omologii lor de sex masculin, de obicei din cauza debutului mai devreme al infecțiilor respiratorii. Această diferență de sex este prezentă în special la indivizii de sex feminin diagnosticați în copilărie. În comparație cu pacienții de sex masculin, pacienții de sex feminin diagnosticați în copilărie au mai puține șanse de a supraviețui după vârsta de 40 de ani, ceea ce duce la disparități în prevalența CF legată de vârstă.

Conform Registrului European al pacienților cu fibroză chistică (ECFS PR), vârsta medie de diagnostic a pacienților este de 3,6 luni, pe când în Republica Moldova, în lipsa screeningului neonatal, vârsta medie la care se stabilește diagnosticul de FC este de $2,72 \pm 0,089$ ani. Datorită implementării screening-ului nou-născutului, mai mult de 75% dintre diagnosticile de FC din Statele Unite apar înainte ca un copil să atingă vârsta de 2 ani [6]. Vârsta la diagnosticare influențează rezultatele bolii,

diagnosticele mai devreme ducând la rate de supraviețuire îmbunătățite. Aproape 90% dintre persoanele cu FC peste 40 de ani au obținut diagnostice înainte de împlinirea vârstei de 10 ani.

În fibroza chistică, secrețiile diferitelor glande exocrine, cum ar fi glandele sudoripare și glandele din plămâni, sunt anormal de îngroșate, deoarece mișcarea clorurii la suprafața celulei este afectată, astfel încât atracția apei către suprafața celulei este redusă, iar aceste modificări ale mucusului afectează mai multe funcții fiziologice.

FC este cauzată de mutații ale genei CFTR (regulator de conductanță transmembranară a FC). Această genă codifică proteina CFTR, care este o proteină canal situată pe partea apicală a țesutului epitelial. Proteina CFTR transportă clorura și bicarbonatul prin suprafețele apicale ale epiteliiilor secretorii din glandele sudoripare, căile respiratorii pulmonare, tractul gastrointestinal, pancreasul și canalele deferente. Eliberarea de bicarbonat este importantă din punct de vedere fiziologic; bicarbonatul fiind implicat în activarea enzimelor pancreatice și desfășurarea corectă a mucinelor în căile respiratorii, ceea ce este necesar pentru protecția împotriva infecției bacteriene. Defectele proteinei CFTR duc la deshidratarea suprafeței și formarea de secreții groase, vâscoase, mucopurulente.

Au fost descrise peste 2000 de mutații ale genei CFTR, dintre care F508del (deleția a trei baze care codifică fenilalanina la poziția 508) este cea mai frecventă (între 67 – 75 %). Cu toate acestea, nu toate aceste mutații sunt responsabile pentru dezvoltarea CF. Mutațiile din gena CFTR au fost împărțite în mai multe clase (I-VI), în funcție de efectul lor asupra cantității sau funcției proteinei CFTR. Mutațiile din clasele I până la III sunt asociate cu o boală mai gravă, iar cele din clasele IV până la VI cu o boală mai ușoară.

Mucusul gros și tenace din plămâni are ca rezultat un clearance-ul mucociliar compromis și predispune la infecții bacteriene cronice, considerate a fi factorii cheie ai leziunilor progresive și ireversibile ale căilor respiratorii. Mai mult, persoanele cu FC demonstrează perioade de cicluri recurente de creștere a simptomelor respiratorii și de reducere a funcției pulmonare, cunoscute sub numele de exacerbări pulmonare, intercalate între perioadele de relativă stabilitate clinică. Aproximativ 25% dintre pacienții cu FC nu reușesc să-și recupereze funcția pulmonară inițială din aceste episoade, în ciuda terapiei antimicrobiene agresive [15]. Apariția terapiei cu modulatori extrem de eficiente a îmbunătățit dramatic atât funcția respiratorie, cât și bunăstarea generală a multor persoane cu fibroză chistică; cu toate acestea, afectarea pulmonară structurală cu infecții ulterioare persistă. Infecțiile căilor respiratorii au fost în mod constant identificate ca un subiect prioritar de cercetare, cu un obiectiv specific de îmbunătățire a „dectției și tratamentului microorganismelor respiratorii” [12].

Proliferarea microbiană în căile respiratorii afectate de FC, ca o consecință a clearance-ului mucociliar disfuncțional, este dinamică, microbii inhalați și aspirați imigrând în căile respiratorii inferioare, unde au posibilitatea de a se adapta, concurează cu microflora rezidentă, unde pot evolua către cronicizare. La rândul lor, aceste infecții cronice ale căilor respiratorii duc la inflamația persistentă a gazdei care apoi potențează un cerc vicios de leziuni pulmonare structurale, obstrucție, remodelare bronhoalveolară și deteriorarea funcției respiratorii.

Speciile microbiene cel mai des întâlnite la pacienții cu FC sunt *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și complexul *Burkholderia cepacia*. Alți agenți recunoscuți cu rol secundar a căror semnificație clinică a crescut în ultimii ani sunt *Stenotrophomonas maltophilia*, *Hemophilus influenzae*, *Mycobacterium species nontuberculoase*, ciuperci din genul *Aspergillus fumigatus*, și virusurile respiratorii.

Infecțiile pulmonare cu *S. aureus*

S. aureus este un microorganism gram pozitiv, fiind primul agent patogen recunoscut la pacienții cu FC. Este unul dintre primele microorganisme care a colonizat tractul respirator al pacienților cu FC și atinge cea mai mare prevalență relativ devreme în viață (50% dintre sugarii cu vârsta mai mică de 2 ani și până la 80% la începutul adolescenței) [1,11]. Achiziția *S. aureus* la începutul vieții este adesea atribuită colonizării nazale ridicate, estimată a fi de până la 30% în populația generală, și se caracterizează prin persistență pe termen lung în căile respiratorii [1]. Infecția cu *S. aureus* are rezultate clinice adverse, inclusiv un grad mai mare de inflamație a căilor respiratorii și o funcție pulmonară scăzută. *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA) a apărut la scurt timp după introducerea meticilinei ca antibiotic semisintetic rezistent la penicilină în anii 1960 [1]. Infecția cu MRSA este întâlnită în special la pacienții cu multiple spitalizări. Prevalența MRSA variază de la 10 la 25% la persoanele cu FC la nivel global, dar cu variații semnificative în funcție de țară. Infecția cu MRSA reprezintă o preocupare clinică deosebită, deoarece prezența sa este asociată cu declinul accelerat al funcției pulmonare, aduce cea mai negativă contribuție la progresia leziunilor pulmonare, cu valori mai scăzute ale spirometriei, rate mai mari de scadere a VEMS și cu o mortalitate asociată în exces [1].

Infecțiile pulmonare cu *H. influenzae*

H. influenzae, un cocobacil gram negativ, se găsește în mod obișnuit în tractul respirator superior la indivizii sănătoși și bolnavi deopotrivă - dar prezența sa în căile respiratorii în FC este asociată cu inflamația locală. *H. influenzae* este a doua specie ca răspândire (aproximativ 28%) în primii 5 ani de viață ai pacientului cu FC - cu rate similare până la începutul adolescenței înainte de a

scădea la aproximativ 10% la vârsta adultă [4]. *H. influenzae* posedă mai mulți factori de aderență care contribuie la colonizarea bacteriilor, persistența și formarea biofilmului.

Unice, în comparație cu alți agenți patogeni CF, tulpinile de *H. influenzae* care cauzează infecții care sunt de obicei tranzitorii în căile respiratorii, cu infecție persistentă de-a lungul anilor de către o singură tulpină care apare doar într-o minoritate de cazuri. Tulpinile de *H. influenzae* prelevate de la pacientul cu FC au capacitatea de a deveni rezistente la mai multe clase de antibiotice, determinată parțial de adaptarea fenotipică a hipermutabilității. Un studiu longitudinal retrospectiv pe 349 de pacienți de peste 15 ani (1998–2012) a indicat o dublare a prevalenței (8–16%, $p < 0,0001$; vârsta medie 7,6 ani.) pe parcursul perioadei de studiu [7].

Infecțiile pulmonare cu *Ps. aeruginosa*

Ps. aeruginosa, un bacil gram negativ, este din punct de vedere istoric cel mai răspândit agent patogen la pacienții cu FC adulți (aproximativ 60–80%). Prevalența crescândă a *Ps. aeruginosa* în adolescență și vârsta adultă tânără este considerată a fi determinată atât de expunerea bacteriană, cât și de cursurile recurente de antibiotice din eradicarea colonizatorilor timpurii a căilor respiratorii. incidența infecțiilor pulmonare cu *Ps. aeruginosa* la pacienții cu FC este de aprox.60% și se întâlnește încă de la o vârstă fragedă, înregistrându-se o colonizare precoce în primul an de viață de până la 19%. Folosind date din mai multe registre naționale de pacienți cu FC, se poate observa o creștere semnificativă a prevalenței a infecțiilor respiratorii cu *Ps. aeruginosa* între pacienții cu vârste între 6 până la 10 ani și pacienții cu vârste între 18 – 24 de ani. Concomitent, prevalența atât a *H. influenzae*, cât și a *S. aureus* scade în paralel cu creșterile infecțiilor cu *Ps. aeruginosa*, ilustrând schimbări longitudinale dinamice între agenții patogeni clasici.

Ps. aeruginosa este un microorganism foarte patogen. În faza infecției acute, bacteria produce mai multe tipuri de toxine, ale căror efecte vizează îmbunătățirea sintezei mediatorilor proinflamatori, inhibarea fagocitozei și deteriorarea structurală primară a celulelor epiteliale bronșice. Astfel, infecția cu *Ps. aeruginosa* sporește în continuare mucostaza prin reducerea eficienței clearance-ului mucociliar. Dezvoltarea infecției cu *Ps. aeruginosa* este asociată cu o deteriorare progresivă a funcției pulmonare, o creștere a modificărilor distructive ale arborelui bronșic și scăderea ratei de supraviețuire.

Odată dobândită în mod cronic, pacientul cu FC adăpostește, de obicei, tulpini care evoluează rapid prin mai multe mecanisme de adaptare, inclusiv achiziționarea de mutații. Un astfel de exemplu este tranziția de la fenotipul nemucoid la cel mucoid, care este asociat cu o deteriorare clinică accelerată în consecință. Deși există mai multe definiții ale infecției cronice, cel mai frecvent utilizat este criteriul Leeds (adică, izolarea *Ps. aeruginosa* în >50% din culturile de spută pe o perioadă de 12 luni consecutiv). Dezvoltarea cronică a infecției cu *Ps. aeruginosa* are efecte clinice adverse semnificative,

inclusiv valori scăzute ale FEV1, declin accelerat al funcției pulmonare, scoruri radiografice mai slabe, stare nutrițională mai scăzută și progresie mai rapidă către boală pulmonară în stadiu terminal și deces comparativ cu cei pacienții cu FC fără infecții respiratorii cu *Ps. aeruginosa* [9]. Mai mult, copiii colonizați cu *Ps. aeruginosa* au în medie o supraviețuire mai redusă cu 10 ani în comparație cu acei pacienți fără infecție cu *Ps. aeruginosa*.

Ghidurile recomandă supravegherea evolutivă a colonizării căilor respiratorii și eradicarea promptă ca răspuns la noile achiziții de *Ps. aeruginosa*.

Infecțiile pulmonare cu complexul *B. cepacia*

Complexul *B. cepacia* (Bcc) reprezintă un grup heterogen format din peste 20 de variante genomice similare fenotipic (genomovars), strâns înrudite, dar cu patogenitate diferită, cele două cele mai frecvent identificate în FC fiind *B. cenocepacia* și *B. multivorans*. În timp ce aceste specii sunt grupate pe baza caracteristicilor bacteriologice, impactul clinic al acestor specii diferite este adesea profund diferit. În timp ce prevalența Bcc este în general raportată ca fiind de 5 până la 20% din pacienții cu FC, un studiu canadian recent a demonstrat schimbări epidemiologice profunde în acest interval, cu o scădere semnificativă a numărului limitat de tulpini epidemice de *B. cenocepacia*. recent înlocuit cu prevalența crescândă a izolatelor nonclonale de *B. multivorans* și alte specii [18]. Complexul bacterian *B. Cepacia* este însoțit și de o rată foarte înaltă de mortalitate între 62 – 100 %. *B. cenocepacia*, în special, au fost asociate cu boli pulmonare mai severe, inclusiv declin respirator rapid și mortalitate generală crescută [17]. Deși este mai puțin frecventă și foarte rară în ultimii ani, pneumonia necrozantă rapid progresivă cu sau fără bacteriemie refractară denumită „sindrom cepacia” de la (predominant) *B. cenocepacia* a fost asociată cu o fatalitate aproape uniformă.

B. cepacia produce 16 toxine diferite și anatoxine ale acestora, precum și siderofori care sporesc proprietățile virulente ale microorganismelor. Principalele efecte ale toxinelor sunt inhibarea creșterii celulare, controlul formării biofilmului, stabilizarea genomului și asigurarea persistenței microorganismului după expunerea la antibiotice, ceea ce face dificilă eradicarea infecției. Pacienții cu infecție pulmonară cu complexul *B.cepacia* experimentează o scădere semnificativ mai pronunțată a VEMS și o rată de supraviețuire mai mică în comparație cu pacienții cu infecție cronică cu *Ps.aeruginosa*

Microorganismul are o abilitate sporită de a invada epiteliul respirator, cauzând deteriorare pulmonară rapidă, însoțită de bacteriemie și hipertensiune pulmonară severă, astfel pacienților cu infecție cu *B.cepacia* le este interzis contactul cu pacienți neinfecțați. Astfel, transmiterea de la pacient la pacient a clonelor epidemice de *B. cenocepacia* (în special ET-12) și *B. dolosa* a fost una dintre forțele motrice din spatele progresului măsurilor de control și prevenirii al infecțiilor pentru a preveni

răspândirea. Terapia cu antibiotice pentru Bcc este chiar mai complicată decât *Ps. aeruginosa* și limitată de nivelul ridicat de rezistență la antibiotice și ușor de dobândit, lăsând puține opțiuni terapeutice.

Infecțiile pulmonare cu *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia este o bacterie gram-negativă cu rezistență inerentă la mai multe medicamente, care a apărut din ce în ce mai mult în ultimele decenii pe măsură ce a crescut rata de supraviețuire a pacientului cu FC – cu rate de prevalență variind de la 8 la 14% dintre adulți [2].

Infecția cu *S. maltophilia* apare în mod disproporționat la cei cu boală mai avansată și la cei care experimentează rate mai exagerate de declin al funcției pulmonare. Un studiu de cohortă transversal mare a demonstrat, folosind nivelurile de anticorpi seric, că infecția cronică a fost un factor de risc independent pentru exacerbările pulmonare care a necesitat spitalizare. În special, asocierea infecției cronice cu *S. maltophilia* ca factor de risc pentru spitalizare pentru exacerbările pulmonare a rămas atunci când a fost ajustată pentru alți factori clinici, inclusiv valorile FEV1, stadiul bolii, vârsta și prezența infecției cu *Ps. aeruginosa*. Un studiu de cohortă într-un singur centru a identificat achiziția incidentă de *S. maltophilia* ca având o scădere medie anuală înrăutățită a valorilor spirometrici FEV1 (-2,14 vs. -1,67/an) și rate crescute de spitalizare [3]. În prezent, nu există declarații de consens cu privire la strategiile de tratament sau de eradicare. Având în vedere această lipsă de dovezi, pilonul actual al managementului este determinat de experiența clinică în domeniu, care recunoaște în mod uniform nevoia disperată de studii pragmatice.

Infecțiile pulmonare cu ciuperci

Pe lângă bacterii precum *Pseudomonas aeruginosa*, unele ciuperci filamentoase precum *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.* și *Exophiala spp.* capătă o importanță din ce în ce mai mare ca și cauză a exacerbărilor bronhopulmonare în FC. Prevalența acestor ciuperci patogene variază de la 1,9 la 56,7%, iar patogenitatea lor poate diferi de cea a bacteriilor, deoarece ciupercile diferă de bacterii prin capacitatea lor de a coloniza căile respiratorii [16]. Prin urmare, patogenitatea lor poate depinde de anumite căi imunologice care modifică susceptibilitatea pacienților. Factorii predispozanți, cum ar fi clearance-ul muco-ciliar defect, tratamentele antibiotice prelungite, inflamația locală și utilizarea corticosteroizilor inhalatori și sistemici pot facilita creșterea fungică în plămâni cu FC.

Biota fungică este dominată de ciuperci filamentoase precum *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* și drojdii precum *Candida albicans* și *Candida glabrata* [16]. Cu toate acestea, ciuperci rare precum *Exophiala dermatitidis*, *Trichosporon mycotoxinivorans* și *Rasamsonia argillacea* pot coloniza căile respiratorii ale pacienților cu FC, provocând infecții clinice semnificative. Terapia poate fi o provocare, deoarece unele dintre mucegaiuri sunt rezistente la mai multe medicamente,

Deoarece criteriile pentru infecțiile fungice invazive (pneumonie) la pacienții cu FC nu au fost încă definite, următoarele criterii pentru infecția fungică pulmonară invazivă „foarte probabilă” au fost luate în considerare de către autori: creșterea producției de spută, izolarea multiplă a aceleiași specii de fungi din spută sau lavaj bronhoalveolar (cel puțin două probe pozitive pentru cultură în 6 luni), infiltrat(e) pulmonar(e) la examinarea prin tomografie toracică sau la radiografie, eșecul tratamentului cu antibioticoterapie (două sau mai multe tratamente cu antibiotice, durata de două sau mai multe săptămâni), scăderea inexplicabilă a funcției pulmonare (excluderea noilor boli legate de FC, de exemplu diabetul zaharat), excluderea bacteriilor noi/alte (de exemplu, micobacterii non-tuberculoase sau *Pseudomonas aeruginosa*), excluderea aspergilozei bronhopulmonare alergice.

Infecțiile pulmonare cu *Aspergillus spp.*

Aspergillus spp. sunt cei mai frecvenți agenți patogeni fungici colonizatori la pacienții cu FC. Într-un studiu recent care a examinat 25.975 de probe de spută de la pacienții cu FC, *Aspergillus spp.* au fost detectate în 35% din probe (29% cu *A. fumigatus*) [16]. Inhalarea conidiilor de *Aspergillus* poate duce în principal la două scenarii clinice, fie colonizarea căilor respiratorii cu *Aspergillus*, fie aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), dar pot apărea și sensibilizarea, aspergilomul și infecțiile pulmonare.

Pentru infecțiile cu *Aspergillus*, în special în infecțiile invazive, voriconazolul este tratamentul recomandat în conformitate cu aproape toate ghidurile bazate pe un beneficiu semnificativ de supraviețuire, care este menținut în multiple studii retrospective din viața reală. Până în prezent, nu s-au ajuns la recomandări consensuale pentru tratamentul infecțiilor cu *Aspergillus* în special în contextul FC. Pe lângă voriconazol, posaconazolul poate fi recomandat și pentru infecțiile cu *Aspergillus* și utilizarea sa a fost evaluată la pacienții grav bolnavi.

Infecțiile pulmonare cu *Candida spp.*

Un studiu german descrie aproximativ 75% dintre pacienții cu FC din cadrul studiului care au fost colonizați de drojdii, în principal *C. albicans* (38%), *Candida dubliniensis* (12%), *C. glabrata* (9%), *Candida parapsilosis* (3%), *Candida lusitanae* (2%) și *Candida krusei* (1%) [16]. Aceste rezultate sunt similare cu cele raportate anterior privind colonizarea fungică a tractului respirator în FC.

Patogenitatea acestor organisme și influența lor asupra progresiei bolii în FC este mai puțin înțeleasă și continuă să fie dezbătută. În ceea ce privește patogenitatea în FC, *Candida spp.* poate provoca infecții localizate și sistemice și induce afte bucală și genitală, candidoze legate de dispozitivele de acces vascular și complicații post-transplant. Potențialul *Candida spp.* de a provoca declinul funcției pulmonare a fost demonstrată în trei studii diferite la pacienții cu FC [8]. Cu toate

acestea, dacă tratamentul împotriva *Candida spp.* influențează evoluția bolii sau scăderea funcției pulmonare rămâne necunoscută și necesită investigații suplimentare. În cazurile foarte rare de infecție pulmonară foarte probabilă cauzată de *Candida spp.*, identificarea precisă a speciilor de *Candida* infectante este crucială în determinarea agentului antifungic, deoarece există specii de *Candida* rezistente la fluconazol. În infecțiile cu *C. albicans*, se recomandă începerea cu un azol, de preferință fluconazol, și modificarea tratamentului dacă este necesar conform testelor de sensibilitate.

Prevalența mare a ciupercilor în FC și riscul unei game de boli legate de ciuperci, de la alergie la infecții severe, ridică problema prevenirii. Într-un studiu german, a fost găsit un procent mare (75%) de colonizare a drojdiei [16]. Acest lucru poate fi explicat probabil prin utilizarea recurentă a corticosteroizilor și a tratamentelor cu antibiotice împotriva infecțiilor bacteriene cronice și avantajul rezultat pentru creșterea drojdiei. Prin urmare, la pacienții cu tratament cu corticosteroizi pe termen lung sau recurent sau cu tratament antibiotic inhalator, oral sau chiar i.v., screening-ul trebuie luat în considerare pentru colonizarea fungică și infecția fungică.

Deoarece pacienții cu FC inhalează mai multe medicamente diferite o dată, de două ori sau chiar uneori de trei ori pe zi, dispozitivul de inhalare este un factor de risc, dacă dezinfectia nu se face în mod igienic adecvat. Într-un studiu al pacienților cu FC, au fost investigate un total de 170 de nebulizatoare de la 149 de subiecți. Per total, 86/149 (57,7%) din subiecți au avut culturi fungice pozitive de la cel puțin unul dintre dispozitivele lor, 39/149 (26,2%) fiind drojdii, 47/149 (31,5%) mucegaiuri și 20/149 (13,4%) o combinație de drojdii și mucegaiuri. *Aspergillus fumigatus* a fost cel mai frecvent izolat mucegai, urmat de *Penicillium spp.*, *Lecanicillium sp.* speciile *Exophiala* au fost, de asemenea, izolate. Cea mai frecventă drojdie care a contaminat dispozitivele a fost *Candida guilliermondii* urmată de *C. parapsilosis*. Acest studiu sugerează că dispozitivele de inhalare pot juca un rol important ca factor de risc individual, deoarece poate apărea contaminarea cu ciuperci [10].

Un nou factor de risc pentru dobândirea de ciuperci a fost identificat recent și este acum recunoscut de pacienții cu FC – mașinile de spălat vase, care pot găzdui drojdia neagră *E. dermatitidis* care poate fi găsită să crească pe garniturile de cauciuc ale ușilor.

În ceea ce privește ABPA, un grup de cercetare a raportat că deținerea de animale de companie este un factor de risc pentru ABPA. ABPA a fost asociată cu deținerea de animale de companie la pacienții cu FC. În plus, ABPA la proprietarii de animale de companie cu FC a fost asociat cu un număr crescut de exacerbări, iar rata de sensibilizare la acarieni, câini și pisici a fost mai mare la proprietarii de animale de companie comparativ cu cei care nu au animale de companie. Aceste rezultate sugerează screeningul pentru ABPA dacă pacienții sunt proprietari de animale de companie și dacă ABPA este recurent, deținerea animalelor de companie ar trebui exclusă.

Concluzii

Precocitatea diagnosticului de fibroză chistică este un factor important în evoluția bolii și asigură întârzierea apariției complicațiilor pulmonare. Prezența mutației F508del în genotipul CFTR al pacienților cu FC determină o scădere a funcției pulmonare comparativ cu pacienții cu genotip nonF508del;

Infecțiile pulmonare la pacienții cu fibroză chistică se asociază cu reducerea semnificativă a indicilor spirometrici. *Ps.aeruginosa* și *S.aureus* sunt microorganismele care cel mai des provoacă infecții pulmonare cronice la pacienții cu FC. Ciupercile filamentoase precum *Aspergillus spp.* și drojdiile precum *Candida spp.* capătă o importanță din ce în ce mai mare ca și cauză a exacerbărilor bronhopulmonare în fibroza chistică.

Terapia cu corticosteroizi pe termen lung și antibioticele trebuie întotdeauna luate în considerare în cadrul unui calcul al riscului vs beneficiu nu numai în ceea ce privește ciupercile, ci și alte efecte secundare.

Bibliografie.

1. Akil N, Muhlebach MS. Biology and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53 (S3): S64-S74
2. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: [CD009249](#)
3. Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52 (10) 1276-1282
4. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2020
5. [Cystic fibrosis statistics](#). Cystic Fibrosis News Today. Accessed January 19, 2022.
6. [Cystic fibrosis](#). MedlinePlus. Updated January 3, 2022. Accessed January 11, 2022.
7. Ebbing R, Robertson CF, Robinson PJ. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenza* in cystic fibrosis: 15 years experience. *J Med Microbiol Diagn* 2015; S5 (004) DOI: [10.4172/2161-0703.S5-004](#).
8. Hector A, Kirn T, Ralhan A, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with aacystic fibrosis. *J Cystic Fibros.* 2016;15:340–9.
9. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM. et al; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151 (02) 134-139 , 139.e1
10. Peckham D, Williams K, Wynne S, et al. Fungal contamination of nebuliser devices used by people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15:74–7.
11. Rumpf C, Lange J, Schwartbeck B, Kahl BC. *Staphylococcus aureus* and cystic fibrosis—a close relationship. What can we learn from sequencing studies?. *Pathogens* 2021; 10 (09) 1177

12. Saiman L. Improving outcomes of infections in cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54 (Suppl. 03) S18-S26
13. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021; 397 (10290): 2195-2211
14. Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *CochraneDatabaseSystRev*. 2009;2009(1):CD001402. doi:10.1002/14651858.CD001402.pub2
15. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG. et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40 (01) 61-66
16. Ziesing S, Suerbaum S, Sedlacek L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. *Med Mycol*. 2016;54:781–6.
17. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R. et al. *Burkholderia* species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (01) 70-78
18. Zlosnik JEA, Henry DA, Hird TJ. et al. Epidemiology of *Burkholderia* infections in people with cystic fibrosis in Canada between 2000 and 2017. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17 (12) 1549-1557