

# REAȚIILE IMUNOMORALE ÎN INFECȚIILE PULMONARE LA PACIENȚII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

## IMMUNOMORALE REACTIONS IN LUNG INFECTIONS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

**Ludmila Balanețchi**, medic rezident, **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

În studiu sunt incluși 58 de pacienți cu FC, la care s-au determinat nivelele serice de IgA, IgM, IgG. Infecțiile pulmonare cu *Ps.aeruginosa* la pacienții cu FC induc reacții imunomorale, cu creșterea semnificativă a nivelelor de IgA, IgM, IgG serice, comparativ cu pacienții cu FC, ce nu au fost infectați cu *Ps.aeruginosa*.

**Cuvinte cheie:** fibroza chistică, *Ps.aeruginosa*, reacții imunomorale.

### Summary

In a study we have evaluated 58 patients with CF, in whom serum was determined IgA, IgM, IgG levels. Pulmonary infections with *Ps.aeruginosa* in patients with FC induce immune reactions, with a significant increase of IgA, IgM, and IgG serum levels, compared to patients with FC, who were not infected with *Ps.aeruginosa*.

**Key words:** cystic fibrosis, *Ps.aeruginosa*, immunological reactions.

### Резюме

В исследовании было включено 58 пациентов с муковисцидозом (МВ), у которых были определены уровни IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Легочные инфекции с *Ps.aeruginosa* у пациентов с МВ индуцируют иммунные реакции со значительным увеличением сывороточного IgA, IgM и IgG, по сравнению с пациентами с МВ, которые не были инфицированы с *Ps.aeruginosa*.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, *Ps.aeruginosa*, иммунологические реакции

### Introducere

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală, cu caracter autosomal recesiv și se întâlnește mai frecvent la populația de rasă albă. Gena CF codifică o proteină identificată drept regulator de conductanță transmembranară de fibroză chistică (CFTR) [1, 2]. Această proteină este prezentă, în principal, în celulele epiteliale ale căilor respiratorii, ale tractului gastro-intestinal, ale glandelor transpirației și ale sistemului genito-urinar. CFTR funcționează ca un canal de clorură în membrana apicală a celulelor epiteliale și are, de asemenea, alte funcții de reglementare importante. Mutațiile genetice pot duce la absența sau funcționarea defectuoasă a CFTR, contribuind la dezvoltarea CF [3, 4].

Există un acord că neutrofilele și existența mutației în gena CFTR joacă un rol în inflamația CF. Un număr mare de studii au arătat că inflamația are atât efecte locale, cât și sistemice.

Pacienții cu FC suferă de colonizarea căilor respiratorii și infecții cu o varietate de microorganisme, ale căror răspunsuri imune duc la inflamație cronică și insuficiență respiratorie. *S.aureus*, *H.influenza*, *Paeruginosa*, [5, 6] și micobacteriile nontuberculoase sunt printre astfel de agenți patogeni oportuniști. Infecția cu *Paeruginosa* afectează longevitatea pacienților cu FC. Inițial, infecția are loc în diferite perioade și nu este mucoidă. În timp, infecția *Paeruginosa* devine mucoidă și poate conduce la formarea de biofilm, cu rezistență ridicată la acțiunea antibioticelor și răspunsurile imune innăscute [7, 8].

### Scopul lucrării

Evaluarea răspunsului imun sistemic umoral, prin

determinarea nivelului imunoglobulinelor serice, la pacienții cu FC în relație cu agentul patologic al infecției pulmonare.

### Materiale și metode

Studiul prezintă o cercetare analitică de cohortă a 58 pacienți diagnosticați cu FC în cadrul Centrului de Fibroză Chistică, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Diagnosticul cert de fibroză chistică a fost confirmat prin testul sudorii („Macroduct”, Weskor Company, SUA) și determinarea genetică a mutațiilor CFTR. Parametrii clinici și paraclinici utilizați în cadrul studiului sunt genotipul, examenul bacteriologic al sputei și nivelul imunoglobulinelor serice (valorile IgA, IgM, IgG), determinat prin metoda turbidimetrică.

Rezultatele cercetării au fost expuse unei analize statistice prin utilizarea programelor *Microsoft Excel*, *Epi Info* – 3,5.

### Rezultate și discuții

Testul genetic pentru determinarea mutației CFTR responsabile de realizarea FC a relevat pentru 42,62% pacienți genotipul homozigot  $\Delta F508/\Delta F508$ , în 40,98% – genotip heterozigot  $\Delta F508/\text{non-}\Delta F508$  și în 16,39% cazuri mutația  $\Delta F508$  nu a fost implicată (fig. 1). Conform numeroaselor studii, mutația  $\Delta F508$  este cea mai frecventă, cu o medie în populația caucaziană de 70%, dar cu largi variații în nordul și sudul Europei. Consorțiul de Analiză Genetică a Fibrozei Chistice a estimat că media zonei sud-est europene, pentru mutația  $\Delta F508$ , este de 45%, cu o valoare minimă de 28% în Turcia și maximă de 47% în Grecia [9].

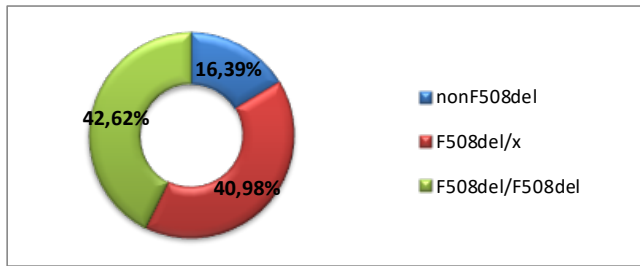


Fig. 1. Mutațiile CFTR la pacienții cu fibroză chistică

Dintre pacienții examinați, 62,06% prezintă infecție pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* – lotul de studiu, iar 37,94% pacienți reprezintă lotul martor – pacienți cu FC, dar fără infecție respiratorie cu *Ps.aeruginosa*.

Cercetarea parametrilor statutului imunologic umoral la pacienții cu FC.

Cercetările imunologice la toți pacienții cu FC, care au participat în studiu, au determinat un nivel al IgA seric de  $1,22 \pm 0,013$  g/l, comparativ cu IgA seric la copiii sănătoși –  $1,18 \pm 0,05$  g/l, ( $p > 0,05$ ). Valori semnificativ crescute se înregistrează pentru IgM –  $1,85 \pm 0,016$  g/l, care la copiii sănătoși este de  $1,26 \pm 0,24$  g/l, ( $p < 0,05$ ). Concentrații serice mari s-au obținut și pentru IgG în valori de  $13,85 \pm 0,074$  g/l, comparativ cu copiii sănătoși, care au valoarea IgG de  $11,04 \pm 0,74$  g/l, ( $p < 0,05$ ) (fig. 2).

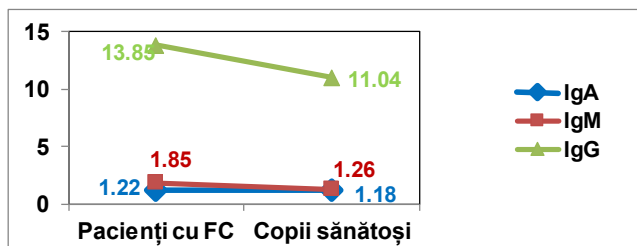


Fig. 2. Imunoglobulinele serice A, M, G la pacienții cu fibroză chistică

Studiile particulare ale imunității umorale datează din 1960, când hipergamaglobulinemia a fost documentată prin electroforeza pe bază de hârtie a proteinelor serice. După apariția metodelor cantitative pentru determinarea nivelurilor de imunoglobulină la mijlocul anilor 1960, mai multe studii ale pacienților cu FC au raportat creșteri progresive cu vârsta la niveluri serice ale IgG, IgA și, mai puțin frecvent, IgM [10].

Cercetarea parametrilor statutului imunologic umoral la pacienții cu FC în relație cu etiologia infecției pulmonare.

Studiul a inclus o evaluare a reacțiilor imunumorale în relație cu etiologia infecției respiratorii, și anume în relație cu infecția cu *Ps.aeruginosa*.

Infecția pulmonară cu *Ps.aeruginosa* la pacienții cu FC (lotul de studiu) a indus fenomene umorale imunologice cu o creștere semnificativă a nivelului IgA seric  $1,32 \pm 0,022$  g/l, comparativ cu lotul martor (pacienți cu FC, care nu prezintă infecție pulmonară cu *Ps.aeruginosa*) –  $0,94 \pm 0,029$  g/l; ( $p < 0,05$ ) (fig. 3). O situație similară se observă și pentru IgM, care la lotul de studiu reprezintă o valoare semnificativ mai mare, de  $1,99 \pm 0,028$  g/l, comparativ cu lotul martor –  $1,28 \pm 0,028$  g/l, ( $p < 0,05$ ). Valoarea IgG la pacienții cu FC, cu infecție pulmonară cu *Ps.aeruginosa*, este de  $14,41 \pm 0,113$  g/l, comparativ cu pacienții cu FC, a căror sistem bronhopulmonar nu a fost infectat cu *Ps.aeruginosa* –  $12,71 \pm 0,21$  g/l, ( $p < 0,05$ ).

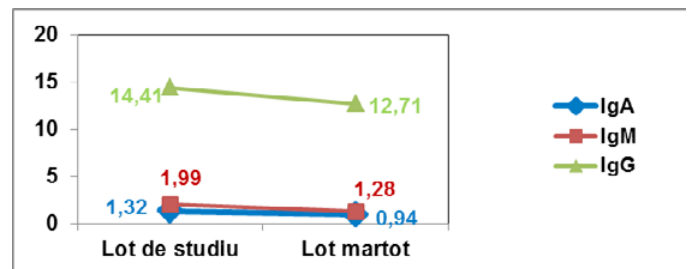


Fig. 3. Imunoglobulinele serice A, M, G în infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu fibroză chistică

Conform numeroaselor studii [4, 10], hiperglobulinemia pulmonară și sistemică, la pacienții cu FC, este o reflectare a persistenței infecției cronice pulmonare. Cel mai frecvent patogen implicat în procesele pulmonare la pacienții cu FC este *Pseudomonas aeruginosa*. Infecția cu *Ps.aeruginosa* s-a dovedit a avea o semnificație prognostică majoră pentru evoluția maladiei, riscuri nefavorabile la pacienții cu FC. Mai mult decât atât, imunitatea umorală specifică, ca răspuns la infecția pulmonară cu *Ps.aeruginosa*, corelează cu prognosticul optim în FC; au fost observate creșterile pe termen scurt ale concentrațiilor IgG, IgA și IgE serice în timpul exacerbărilor infecției pulmonare la acești pacienți.

### Concluzii

Infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* la pacienții cu FC determină reacții umorale imunologice eficiente, cu creșterea nivelului imunoglobulinelor A, M, G în ser. Hiperimmunoglobulinemia în infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* și răspunsul imun sistemic umoral rezultat, sunt asociate cu exacerbări infecțioase la pacienții cu fibroză chistică.

### Bibliografie

- O'SULLIVAN BP, FREEDMAN SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373: 1891-904
- CHEUNG J.C., KIM CHIAW P., PASYK S., BEAR C.E. Molecular basis for the ATPase activity of CFTR. Arch Biochem Biophys. 2008;476:95-100.
- ROTTNER M., FREYSSINET J.M., MARTÍNEZ M.C. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. Respir Res. 2009;10:23.
- COHEN T.S., PRINCE A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. Nat Med. 2012;18:509-19.
- HARRISON F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. Microbiology. 2007;153:917-23.
- GRIFFITH D.E., AKSAMIT T., BROWN-ELLIOTT B.A., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367-416.
- KREMER T.M., ZWERDLING R.G., MICHELSON P.H., O'SULLIVAN P. Intensive care management of the patient with cystic fibrosis. J Intensive Care Med. 2008;23:159-77.
- COSTERTON J.W., STEWART P.S., GREENBERG E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999;284:1318- 22.
- CHILLON M., CASALS T., MERCIER B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1995;332:1475-1480.
- GREEN M., ICULCZYCKI L., SHWACLUNAN H. Serum protein paper electrophoresis in patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1960; 100:365-72