

CARACTERISTICI ALE INFECȚIEI BACTERIENE ENDOBRONȘICE ÎN FIBROZA CHISTICĂ: ANALIZA PARALELĂ CU UN STUDIU CLINIC EFECTUAT PE PACIENȚI PEDIATRICI ÎN DOUĂ CENTRE DE FIBROZA CHISTICĂ ÎN ROMÂNIA ÎN PERIOADA 1999-2006

CARACTERISTICS OF BACTERIAL ENDOBRONCHIC INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS: PARALLEL STUDY OF PEDIATRIC PATIENTS FROM TWO CYSTIC FIBROSIS CENTERS IN ROMANIA DURING THE PERIOD 1996-2006

Șef de lucrări Dr. **Laura Dracea**,
Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov
Spitalul Clinic de Copii Brașov, Centrul Regional de Mucoviscidoză Brașov

Abstract:

Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive caused by mutations in a single gene on the long arm of chromosome 7 that encodes the CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) protein. Despite advances in understanding the molecular basis and pathophysiology of this disorder, it remains the most common life-shortening genetic disorder in the white population.

Due to abnormal CFTR, the clinical consequences are represented by a multisystem disease involving predominantly the respiratory, gastrointestinal, hepatobiliary and male reproductive tract. Patients are susceptible to recurrent respiratory infections with a variety of microorganisms but especially *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Aspergillus* species. The treatment of lung disease represents the mainstay of therapy along improvement of nutritional status, enzyme replacement therapy and physiotherapy.

In order to prolonge life span and improve quality of life of CF patients, treatment of patients has to be assured by multidisciplinary teams. The lung disease, marker of outcome has to be treated early and aggressive.

The characteristics respiratory infection in children with CF represents the subject of this paper along with the presentation of results of study of patients followed up in 2 CF centres during the period 1999-2006.

Key-words: Cystic fibrosis, endobronchial infection, treatment

Fibroza chistică (FC) este o afecțiune genetică autosomal recesivă cauzată de mutații într-o singură genă pe brațul lung al cromozomului 7 care codifică proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

În ciuda evoluției impresionante a înțelegerii mecanismelor moleculare și fiziopatologice ale acestei afecțiuni, ea rămâne încă cea mai frecventă afecțiune genetică limitantă de viață la populația caucaziană (albă).

Supraviețuirea mediană a fost estimată în SUA în 2001 la 33.4 ani (fig 1) care a crescut ca urmare a dezvoltării a noi terapii, a îngrijirii multidisciplinare în centre specializate. Astfel, supraviețuirea în SUA estimată în 2008, a ajuns la 37.4 ani. Trendul populației FC este în creștere, populația adultă urmând în curând să depășească populația pediatrică.

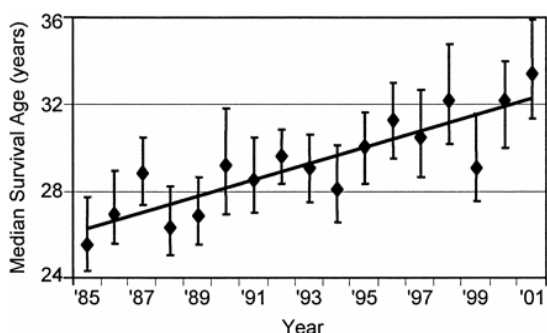


Figura 1. Vârsta mediană de supraviețuire în FC 1985-2001. Date din U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry care arată vârsta așteptată a decesului a 50% din populația curentă a Registrului, în funcție de vârstele curente ale pacienților din Registru și distribuția deceselor din acel an. Intervalele de confidență 95% pentru estimarea supraviețuirii sunt reprezentate de barele verticale. Mediana supraviețuirii pentru anul 2001 este de 33.4 ani [3].

Fibroza chistică afectă aproximativ 30.000 de indivizi în SUA în 2001, iar astăzi afectează aproximativ 70.000 indivizi în lume cu o incidență între 1:1900 și 1:3700. De când s-a descoperit și clonat gena CFTR în 1989, s-au descoperit peste 1850 mutații specifice pentru boală.

Datorită anormalității proteinei CFTR apare un exces de sodiu și transport defectiv de clor de-a lungul membranei apicale a celulelor epiteliale secretorii cu deshidratarea consecutivă a epitelului de suprafață și concentrație anormală de ioni în lichidul de suprafață. Testele de diagnostic pentru FC exploatează tocmai această imbalanță, demonstrând o concentrație crescută de clor în sudoare după stimulare prin iontoforeză cu pilocarpină. Consecința clinică este reprezentată de o afecțiune multisistemică ce afectează predominant tractul respirator și digestiv, sistemul hepatobiliar și reproducător masculin. Pacienții sunt susceptibili la o varietate de infecții respiratorii recurente cu o varietate de microorganisme, dar mai ales cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Aspergillus fumigatus*. Insuficiența respiratorie ca o consecință a bolii pulmonare cronice, progresive, reprezintă cauza de deces în peste 85% din cazuri.

Lipsa enzimelor pancreatice și secreția inadecvată de bicarbonat duc la steatoree și malnutriție. Motilitatea intestinală anormală duce la obstrucție acută, iar boala hepatică poate progresa de la fibroză biliară focală la ciroză cu splenomegalie și varice esofagiene.

Fibroza chistică afectează primar căile aeriene și glandele submucoase cu păstrarea interstițiului și spațiilor alveolare până târziu în cursul evoluției bolii (Fig 2).

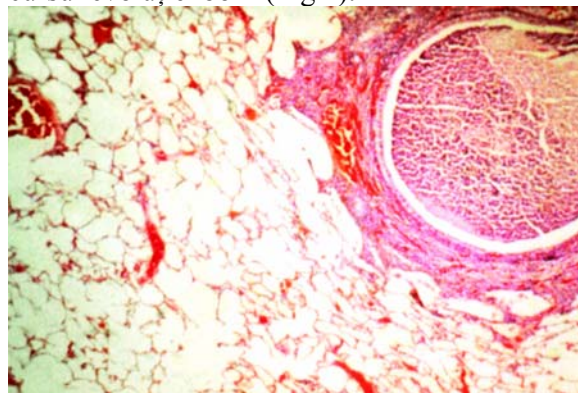


Fig 2. Stagnare de mucus în căile aeriene și inflamație. Se observă o bronșie periferică ușor dilatată cu țesut alveolar de la un adult tânăr cu FC. Bronșia este umplută cu celule inflamatorii și mucus. Regiunea peribronșică este înconjurată de celule inflamatorii (mai ales neutrofile). În contrast, parenchimul este fără inflamație sau cicatrizare.

Infecția inițială cu patogeni bacterieni începe imediat după naștere și este asociată cu un răspuns neutrofilic intens localizat în spațiile peribronșice și endobronșice [1,6,9]. Infecția și inflamația precoce în FC poate fi heterogenă și regională, complicând astfel înțelegerea relației cauzale și temporale între infecția inițială și răspunsul inflamator [5,8,10]. Există studii la copii care au demonstrat un răspuns inflamator intens în căile aeriene atât la pacienți cu culturi pozitive din tractul respirator cât și negative. Din acest punct de vedere, modificările morfopatologice devin mai evidente ca stagnare a mucusului la nivelul bronșiolelor de calibru mic și mediu. La indivizii FC depășesc vârsta copilăriei, inflamația căilor aeriene este dominată de neutrofile cu nivele crescute de IL8 și elastază neutrofilică [2, 7]. Astfel, căile aeriene devin dilatate și bronșiectatice secundar proteolizei și condrolizei țesutului conjunctiv.

În evoluția bolii, parenchimul pulmonar devine afectat de atelectazie, pneumonie și lărgirea căilor aeriene. În esență, căile aeriene din FC reprezintă locul unui răspuns inflamator primar prelungit care se observă de obicei în infecția acută.

Ceea ce este diferit de alte infecții cronice respiratorii este incapacitatea răspunsului inflamator de a matura și promova un

răspuns granulomatos mediat de macrofage.

Manifestările clinice ale bolii pulmonare în FC, reprezentate de infecția intermitentă și apoi cronică cu patogeni specifici sunt foarte variabile ca debut și ca intensitate. Indivizii afectați, rareori prezintă simptome în perioada neonatală, însă la sugarii sub 6 luni poate apare tahipnee, wheezing, hiperinflație și tuse. S-a demonstrat că la această vârstă, uneori și mai precoce, chiar și în absența simptomelor și a infecției există un nivel crescut al răspunsului inflamator (evidențiat prin niveluri crescute de IL8, TNF alfa și IL1 în lichidul de lavaj bronhoalveolar).

Simptomele respiratorii la sugari sunt deseori inițiate de infecții virale și în situația în care aceștia nu sunt diagnosticați ca FC, vor fi etichetați ca wheezing recurent sau persistent. Tusea, care de obicei va persista, devine la un moment dat un simptom predominant.

Datorită proprietăților biochimice ale mucusului din căile respiratorii și datorită intricării altor mecanisme de apărare locală a căilor aeriene, promovarea infecției cronice începe precoce la pacienții FC. Distribuția patogenilor în FC respectă o anumită secvențialitate în funcție de vârstă, cum se poate constata și în figura (3).

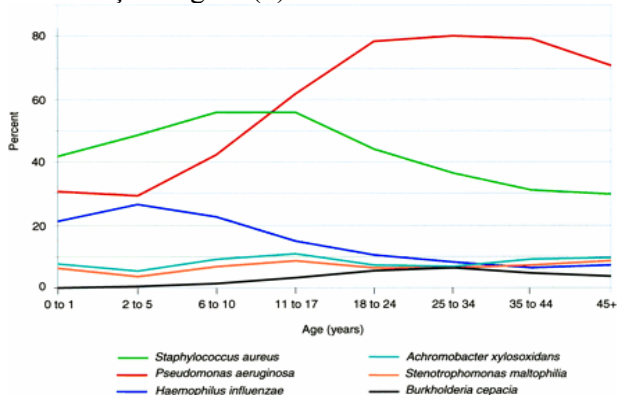


Fig. 3. Prevalența specifică în funcție de vârstă a infecției căilor aeriene la pacienții cu FC.

Microorganisme raportate în U.S. Cystic Fibrosis Patient Registry, 2001. Procentul tuturor pacienților (de toate vârstele) care au avut cel puțin o cultură din tractul respirator (spută, bronhoscopie, exsudat orofaringian sau nazal) efectuată în 2001 și care a fost pozitivă pentru următoarele microorganisme:

- Pseudomonas aeruginosa* (linia roșie), 58,7%;
- Staphylococcus aureus* (linia verde), 48,0%;
- Haemophilus influenzae* (linia bleumarin), 15,9%;
- Stenotrophomonas maltophilia* (linia galbenă), 8,4%;
- Achromobacter xylosoxidans* (linia bleu), 4,4%;
- Burkholderia cepacia* (linia neagră).

Aceasta a fost demonstrat și prin rata înaltă de colonizare bacteriană precoce la un grup de pacienți urmăriți în două clinici specializate în FC (Centrul Regional de Mucoviscidoză Brașov și Centrul Național de Mucoviscidoză Timișoara)

Studiul a fost făcut pe o perioadă de 7 ani și 10 luni (1999-2006) în două clinici în care se urmăresc pacienți cu FC și au fost luați în discuție un număr de 36 pacienți cu vârste de la naștere până la 22 ani. Acești au fost împărțiți în două grupe:

- grupul A: pacienți luați în evidență tardiv - după vârsta de 3 ani (diagnostic sub vârsta de 1 an sau peste vârsta de 1 an și luarea în evidență după vârsta de 3 ani)
- grupul B: pacienți diagnosticați și luați în evidență precoce - sub vârsta de 3 ani (diagnostic precoce sub vârsta de 1 an și luare în evidență uneia dintre cele 2 clinici sub vârsta de 3 ani).

Ceea ce a fost interesant în studiul amintit, a fost faptul că cele două grupe de pacienți au avut vârste asemănătoare ale debutului bolii, însă la o categorie, (grupul A), debutul caracteristic de FC nu a fost sesizat decât mai târziu. Aceasta a determinat evoluții clinice diferite.

În figura 4. au fost ilustrate valorile extreme (minime și maxime) ale vârstelor la diagnostic în cele 2 grupe de studiu, cât și vârsta medie la diagnostic. Ultima coloană reprezintă vârsta medie la primele simptome sugestive de boală. Se observă ca vârsta medie la diagnostic a fost semnificativ diferită în cele 2 grupe de studiu (4,3ani în grupul A vs.0,3ani în grupul B)

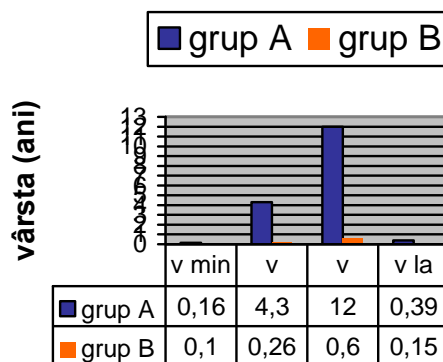


Figura 4. Distribuția vârstei la diagnostic în populația de studiu

Vârsta medie la primele simptome sugestive de boală a fost asemănătoare în cele 2 grupe, ceea ce a reprezentat de fapt prezentarea normală a paternului bolii cu instalarea timpurie a primelor simptome, care ar fi trebuit să fie ușor de suspectat și diagnosticat.

Graficul de mai sus arată însă contrarul, pacienții fiind diagnosticați la vârste foarte diferite în cele 2 grupe de studiu, și mulți dintre aceștia prea târziu

A fost analizată și valoarea medie a numărului de internări pe perioada studiului și a numărului de zile de spitalizare raportat la numărul de ani de când fiecare pacient era în evidență.

| Parametrii de severitate ai evoluției clinice | grup A n = 12 | grup B n = 24 | valoare medie a parametrilor între cele 2 grupe | valoare p |
|---|------------------|------------------|---|-----------|
| valoare medie număr internări/an | 0.63 | 0.44 | 0.53 | p< 0.05 |
| valoare medie număr zile spitalizare/an | 21.4 | 50.2 | 35.8 | p< 0.001 |
| valoare medie exacerbări ultimele 12 luni | 4.5 | 2.91 | 3.7 | p<0.05 |

Tabelul 1. Distribuția valorilor medii ale parametrilor de severitate ai evoluției în grupele de studiu

Grupele nu au avut evoluții clinice asemănătoare datorită faptului că au fost diagnosticate și luate în evidență la vârste diferite.

Paradoxal, grupul A a avut valori mai mici ale numărului de zile de spitalizare/ an (21.4 vs 50.2) decât grupul B, în ciuda faptului că grupul A a fost format din pacienți diagnosticați mai târziu (cu evoluție mai severă care au necesitat spitalizări prelungite pe măsura evoluției bolii) decât cei din grupul B. Aceasta s-ar putea explica prin asocierea anumitor factori de risc la grupul B care au contribuit la spitalizări prelungite.

Grupul A, care a prezentat un număr de spitalizări/an mai mare comparativ cu grupul B, dar a avut o valoare medie a zilelor de spitalizare/an mai mică decât grupul B, a prezentat și un număr mediu de exacerbări în

ultimele 12 luni mai mare decât grupul B, ceea ce denotă faptul că boala la acești pacienți era într-un stadiu mai avansat decât la cei din grupul B.

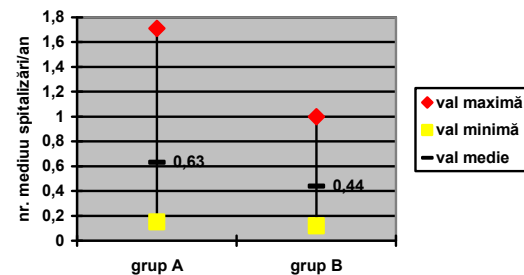


Fig. 5. Distribuția valorilor medii ale numărului de spitalizări/an

Diferența dintre valorile medii ale numărului de spitalizări/an între cele două grupe de studiu a fost semnificativă statistic, ceea ce a părut să fi fost influențat pe de-o parte și de diferența mare dintre numărul mediu maxim de spitalizări/an, dar mai ales prin evoluția diferită a pacienților din cele două grupe.

A părut firesc ca media maximă a numărului de zile spitalizare/an să se înregistreze în grupul A, care a fost alcătuit din pacienți diagnosticați după vârsta de 3 ani și chiar mai târziu, ceea ce s-a exprimat ca evoluție clinică mai severă și deci spitalizări mai multe.

Se știe că Fibroza Chistică își urmează cursul natural spre agravarea bolii pulmonare, în ciuda intervențiilor terapeutice (funcția pulmonară descrește cu aproximativ 2%/an). Intervențiile terapeutice complexe au menirea de a încetini evoluția bolii spre deces și de a prelungi speranța de viață. De asemenea, toate programele terapeutice pentru pacienții cu FC vizează preluarea precoce a acestora în scopul prevenirii deteriorării pulmonare și nutriționale. Cu cât mai târziu se stabilește diagnosticul de boală, cu atât consecințele vor fi mai grave, funcția pulmonară se va deteriora mai rapid și mai precoce.

Majoritatea pacienților cu FC vor avea identificate bacterii din secrețiile căilor respiratorii la un moment dat în decursul evoluției vieții lor. Pentru majoritatea, aceste infecții încep în copilărie și vor deveni cronice deja în adolescență.

La gazda umana sănătoasă, bacteriile care pătrund în căile respiratorii vor fi eliminate rapid, fără inițierea vreunui proces inflamator; acest lucru însemnând activarea unei serii de strategii înnăscute de apărare atât mecanice (clearance mucociliar), cât și imunologice (peptide antimicrobiene și activarea macrofagelor). În anumite situații clinice, aceste mecanisme de apărare nu mai funcționează iar rezultatul este că aceste bacterii inofensive în mod normal, vor supraviețui și se vor multiplica și vor duce la distrucție organică. Astfel de situații se întâlnesc la pacienții cu ventilație mecanică, la cei cu imunodeficiențe severe sau la arși, dar și la pacienții cu Fibroză Chistică.

Mecanismele care stau la baza achiziționării precoce a infecției endobronșice în FC sunt complexe și din păcate, încă incomplet elucidate.

În sumar, aceste ipoteze cuprind: afectarea clearanceului mucociliar legat de volumul redus al suprafeței căilor aeriene (ipoteza volumului scăzut); creșterea disponibilității receptorilor de la nivelul suprafeței celulare și distrugerea ineficientă a bacteriilor de către celulele epiteliale [4].

În paralel cu datele citate mai sus, menționate despre colonizarea bacteriană și evoluția către infecția cronică endobronșică a pacienților cu FC, în studiul la care facem referire în lucrarea de față, ne-am propus să analizăm care au fost factorii care ar fi putut influența evoluția nefavorabilă și apariția complicațiilor. Dintre acestea, vârsta la diagnostic și momentul luării în evidență al pacienților par să fi fost cele mai importante.

Vârsta medie la prima colonizare bacteriană (prima izolare a unui patogen bacterian în momentul în care pacienții erau incluși în programul de urmărire) a fost foarte diferită, ceea ce în situația aceasta particulară a atras atenția asupra prezenței precoce a patogenilor respiratori la grupul diagnosticat la vârstă mică (B) (tabel 2).

| vârsta (ani) | grup A n = 12 | grup B n = 24 |
|--|------------------|------------------|
| v. minimă la prima colonizare bacteriană | 1 | 0.08 |
| v. medie la prima colonizare bacteriană | 5.95 | 0.94 |
| v. maximă la prima colonizare bacteriană | 12 | 2 |

Tabel 2. Distribuția vârstelor la prima colonizare bacteriană în grupele de studiu

În esență, cele câteva ilustrări ale rezultatelor studiului amintit nu fac decât să sublinieze necesitatea instituirii precoce a unui program de urmărire și tratament după stabilirea diagnosticului (precoce!)

Tratamentul corespunzător împotriva infecției bacteriene respiratorii la pacientul cu FC reprezintă o componentă esențială în terapia FC. El este reprezentat de cel profilactic, pentru întârzierea infecției cronice cu *Pseudomonas aeruginosa*, de terapia cronică (inhalatorie și 3-4 cure/an) pentru a încetini declinul funcției pulmonare și de tratamentul exacerbărilor pulmonare. La aceste strategii terapeutice se adaugă terapia mucolitică și antiinflamatoare, terapia de susținere nutrițională. Acestor pacienți nu li se va restricționa tratamentul antibiotic nici în infecțiile virale (banale pentru alte categorii de pacienți). S-a demonstrat că infecțiile virale produc majoritatea exacerbărilor, crescând agresivitatea infecției bacteriene pulmonare deja stabilizate și necesitând astfel terapie antimicrobiană agresivă.

Necesitatea diagnosticării precoce a pacienților cu FC se impune din toate punctele de vedere; ea reprezentând piatra de temelie a începerii unui program terapeutic.

Complexitatea intervențiilor terapeutice, mai ales a celor adresate infecției bacteriene pulmonare, a făcut posibilă creșterea speranței de viață și calității vieții pacienților.

Bibliografie

- [1] Balough K., McCubbin M., Weinberger M., Smits W., Ahrens R., Fick R. - The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:63-70.
- [2] Bonfield T.L., Panuska J.R., Konstan M.W., Hilliard K.A., Hilliard J.B., Ghnaim H, Berger M. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2111-2118
- [3] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2001 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2002.
- [4] Davies J.C. - *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(2):128-134.
- [5] Gutierrez J.P., Grimwood K., Armstrong D.S., Carlin J.B., Carzino R., Olinsky A., Robertson C.F., Phelan P.D. - Interlobar differences in

- bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17:281–286.
- [6] Khan T.Z., Wagener J.S., Bost T., Martinez J., Accurso F.J., Riches D.W. - Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1075–1082
- [7] Konstan M.W., Hilliard K.A., Norvell T.M., Berger M. - Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:448–454.
- [8] Meyer K.C., Sharma A. - Regional variability of lung inflammation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1536–1540.
- [9] Muhlebach M.S., Stewart P.W., Leigh M.W., Noah T.L. - Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:186–191.
- [10] Tiddens H.A. - Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:228–231.