

Infekcijos etiologija sergant cistine fibroze

Astra Vitkauskienė

LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Reikšminiai žodžiai: etiologija, mikrobiologinės diagnostikos ypatumai.

Santrauka. Pirmoji bakterija, kurios klinikinė reikšmė infekcijos etiologijoje sergant cistine fibroze buvo lengvai nustatyta, yra *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), kuri buvo dažnai išskiriama cistine fibroze sergantiems pacientams 1960 m., 1970 m. pradžioje laikyta ne patogenu ir iki 1990 m. dėl jos reikšmės buvo diskutuojama. Dabar *P. aeruginosa* klinikinė reikšmė įrodyta. Nustatyta, kad yra ir kitų, retesnių, sukėlėjų, kurie svarbūs cistine fibroze sergantiems pacientams: *Stenotrophomonas maltophilia* (anksčiau vadinta *P. maltophilia*, *Xantomonas maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans*, *Pandoraea spp.* (įskaitant *Pandoraea apista*), netuberkuliozinės *Mycobacteria spp.* Mikrobiologinė diagnostika ir rezultatų interpretavimas tiriant cistine fibroze sergančius pacientus turi tam tikrų savitumų. Interpretuojant rezultatus, reikia atskirti laikiną kolonizaciją nuo lėtinės infekcijos, dažnai atliekant kartotinius pasėlius ir/arba nustatant antikūnų atsaką į mikroorganizmą. Jei skrepliuose išskirtas sukėlėjas susijęs su klinikiniais uždegimo simptomais, patologiniais radiologiniais požymiais, kvėpavimo funkcijos blogėjimu, pasėlyje šio sukėlėjo kiekiui mažėjant ir išnykus, gydant antibakteriniais vaistais, turi būti pastebimas ir klinikinis būklės gerėjimas. Kvalifikuota mikrobiologinė tarnyba, galinti tiksliai nustatyti patogeno morfologinį tipą ir padėti parinkti optimalius antibiotikus, yra būtina sėkmingo antimikrobinio cistinės fibrozės gydymo sąlyga.

Sergant cistine fibroze dažniausiai nustatomi sukėlėjai yra šie:

- Oro lašiniu būdu perduodami respiraciniai virusai: gripo, paragripo, respiracinis sincitinis, *rhino* virusas.
- Viršutinius kvėpavimo takus ar odą kolonizuojantys mikroorganizmai: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Bakterijos ir grybai iš aplinkos: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) kompleksas, įskaitant *B. cepacia* (genomovaras (GV) I + IV, anksčiau vadinta *P. cepacia*), *B. cenocepacia* (GV III) ir *B. multivorans* (GV II), taip pat *Aspergillus fumigatus*.

Pirmoji bakterija, kurios klinikinė reikšmė infekcijos etiologijoje sergant cistine fibroze buvo lengvai nusta-

tyta, yra *S. aureus*. Pradėjus gydyti antistafilokokiniais vaistais, pagerėjo cistine fibroze sergančių naujagimių mirštamumo rodikliai (1940, 1950 m.) Priešingai – *P. aeruginosa*, kuri buvo dažnai išskiriama cistine fibroze sergantiems pacientams 1960 m., 1970 m. pradžioje laikyta ne patogenu ir iki 1990 m. dėl jos reikšmės buvo diskutuojama. Dabar *P. aeruginosa* klinikinė reikšmė įrodyta.

Nustatyta, kad yra ir kitų, retesnių, sukėlėjų, svarbių sergant cistine fibroze:

- *Stenotrophomonas maltophilia* (anksčiau vadinta *P. maltophilia*, *Xantomonas maltophilia*);
- *Achromobacter xylosoxidans*;
- *Pandoraea spp.* (įskaitant *Pandoraea apista*);
- Netuberkuliozinės *Mycobacteria spp.*

Literatūroje aprašoma atvejų, kai cistine fibroze sergantiems pacientams iš kvėpavimo takų sekreto

išskiriamos ir kitų rūšių *Burkholderia*: *B. gladioli*, *B. vietnamensis* (GV V), *B. stabilis* (GV IV), *B. ambifaria* (GV VII), *B. pyrrocinia* (GV IX), *B. anthina* (GV VIII), *B. dolosa* (GV VI). Subtropinėse ir tropinėse šalyse gyvenantiems pacientams – *B. pseudomallei*.

BURKHOLDERIA SPP.

Geografiškai plačiai paplitę mikroorganizmai aplinkoje, ypač dirvožemyje. Tikėtina, kad cistine fibroze sergantys pacientai įgyja *Burkholderia spp.* iš vandens, dirvožemio ar augalų, galima įgyti ir gydymo įstaigoje. JAV duomenimis, *B. cepacia* komplekso bakterijų paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – 3,1 proc. Nustatyta svarbi jų įtaka pacientų sergamumui ir mirštamumui.

Burkholderia spp. pasižymi genetiniu dauginiu atsparumu antibiotikams. *B. cepacia* komplekso bakterijos itin atsparios aminoglikozidams, imipenemui, ciprofloksacinui, polimiksiniui. Greitai, per 2–4 gydymo savaites, atsparios gali tapti ir jautrios antibiotikams.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – 9,4 proc. JAV, 4,3–6,4 proc. – Europos CF centrų duomenimis, pavieniuose straipsniuose skelbiamas net 10–25 proc. paplitimas. Randamas vandenyje, liginės aplinkoje. Klinikinė reikšmė CF sergantiems pacientams iki šių dienų nėra iki galo aiški. Dažniausiai neperduodamas vieno paciento kitam, užsikrečiama iš aplinkos, ypač per vandenį.

Itin atsparus daugeliui antibiotikų, įskaitant karbapenemus, ceftazidimą, aminoglikozidus. Turi antibiotikus išmetančius siurblius, kas ir lemia atsparumą antibiotikams.

Biocidas triklozanas, kuris plačiai naudojamas dantų pastų, valymo tirpalų, plastiko, namų apyvokos daiktų gamyboje, įeina į liginėse naudojamų įrengimų dangos sudėtį, sąlygoja atsiradimą mutavusių *S. maltophilia* padermių, kurios gamina per didelį SmeDEF dauginio atsparumo vaistams siurblių kiekį, nulemiantį *S. maltophilia* atsparumą tetraciklinui, chloramfenikoliui ir ciprofloksacinui.

ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

Paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – 5,2 proc. JAV duomenimis.

Randamas vandens rezervuaruose ir liginės aplinkoje, gali sukelti nozokomines infekcijas.

Galima užsikrėsti nuo kito paciento.

Gali sukelti lėtines persistuojančias infekcijas su dažniais paūmėjimais ir pabloginti klinikinę būklę bei plaučių funkciją cistine fibroze sergantiems pacientams.

PANDORAEA SPECIES

Dažniausiai randamos aplinkoje. Buvo aprašytas protrūkis Danijos CF centre, kur užsikrėtė 6 cistine fibroze sergantys pacientai. Tai rodo, kad *Pandoraea apista* gali sukelti kryžmines infekcijas ir būti perduodamas vieno paciento kitam. Įrodyta, kad šis sukėlėjas labai svarbus cistine fibroze sergantiems asmenims – sukelia lėtines infekcijas ir blogina plaučių funkciją. Aprašyta, kad vienam pacientui netgi buvo plaučių transplantacijos priežastis.

Itin atsparus daugumai antibiotikų, netgi kolistinui.

NETUBERKULIOZINĖS MYCOBACTERIA SPECIES

Paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – apie 13 proc. Dažniausios rūšys: *Mycobacterium avium* (*M. avium*) ir *M. abscessus*. Gali būti nustatomos ir *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. perigrinum*, *M. malmoensae*, *M. terrae*, *M. kansasii*, *M. simiae*. Danijos CF centre pacientų, kuriems nustatyta šių mikobakterijų kolonizacija, padaugėjo 1980 m. atsisakius skiepavimo BCŽ vakcina. Manoma, kad BCŽ vakcinosis sukuria kryžminę apsaugą ir nuo netuberkuliozės *Mycobacterium* rūšių. Dabar Danijos CF centre visi cistine fibroze sergantys pacientai, kurie nėra užsikrėtę netuberkuliozinėmis *Mycobacterium*, skiepjami BCŽ vakcina.

Netuberkuliozės *Mycobacterium spp.* paplitusios aplinkoje, įskaitant ir geriamąjį vandenį, baseinuose, liginės šildymo sistemos vandenyje. Vienas ligonis kitam jų neperduoda. Gali sukelti nekrozinę granulomą plaučiuose.

Svarbu RAB radimas kvėpavimo takų sekreto tepinėlyje ir teigiami kartotiniai pasėliai.

MIKROBIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA

Mikrobiologinės diagnostikos ir rezultatų interpretavimo cistinės fibrozės atvejais ypatumai:

- Jei cistine fibroze sergančio paciento skreplių pasėlyje išskiriamas naujas sukėlėjas, nereiškia, kad atsirado naujas patogenas. Viršutinius kvėpavimo takus kolonizuojantis mikroorganizmas nebūtinai sukels plaučių audinio destruktiją ar infekcijos klinikinius simptomus.
- Esant klinikinių infekcijos simptomų, skreplių pasėlyje gali būti išauginti keli potencialūs patogenai, todėl sunku atsakyti, kuris iš išskirtųjų atsakingas už paūmėjimą.
- Svarbu, kad mikrobiologijos laboratorija tiriamojije medžiagoje identifikuotų visus galimus potencialius patogenus ir, įtariant kryžminę kolonizaciją nuo kito paciento, atliktų išskirtų identiškų sukėlėjų genotipavimą DNR tipavimo metodais.

- Interpretuojant rezultatus, reikia atskirti laikiną kolonizaciją nuo lėtinės infekcijos, dažnai atliekant kartotinius pasėlius ir/arba nustatant antikūnų atsaką į mikroorganizmą.
- Jei skrepliuose išskirtas sukėlėjas susijęs su klinikiniais uždegimo simptomais, pataloginiais radiologiniais požymiais, kvėpavimo funkcijos blogėjimu, pasėlyje šio sukėlėjo kiekiui mažėjant ir išnykus, gydant antibakteriniais vaistais, turi būti pastebimas ir klinikinis būklės gerėjimas.
- Specifinių toksinų – patogeniškumo ir virulentiškumo veiksnių – tyrimas cistinės fibrozės atveju nėra naudingas, nes susidaro neutralizuojančių antikūnų, kurie sąlygoja imuninių kompleksų sukeltą uždegimo paūmėjimą (būdinga lėtinei infekcijai, sukeltai *P. aeruginosa*)

Mikrobiologinės diagnostikos galimybės:

- Mikroorganizmai turi būti auginami jų mitybos poreikius atitinkančiose maitinamosiose terpėse. Svarbu parinkti selektyvias šiems retiems sukėlėjams tinkamas mitybos terpes, nustatyti minimalias slopinamąsias koncentracijas.
- Kvalifikuota mikrobiologinė tarnyba, galinti tiksliai nustatyti patogeno morfologinį tipą ir padėti parinkti optimalius antibiotikus, yra būtina sėkmingo antimikrobinio cistinės fibrozės gydymo sąlyga.

LITERATŪRA

1. Noiby N., Pressler T. Emerging pathogens in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis. Edited by A. K. Webb and F. A. Ratjen. European Respiratory Society Monograph, Vol. 35. 2006, p.66-79.
2. Knowles M.R., Gilligan P.H., Boucher R.C. Cystic fibrosis. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th ed. 2005, p.869-74.

Atkelta iš p. 5.

LITERATŪRA

1. <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/Variables-Definitions>.
2. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry: 2008 Annual Report, Bethesda, Maryland.
3. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. Lancet, 2010;375:1007-13.
4. The Cystic Fibrosis Mutation Database; <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
5. Valiulis A, Misevičienė V, Skurvydienė V, Dumčius Sir kt. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas. Įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos gydytojams ir slaugos specialistams. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2010. – 72p.
6. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006;61:627-35.
7. WHO, World Health Organization 2001. Classification of Cystic Fibrosis and Related Disorders. Report of a joint WHO/ICF(M)/AECFTN meeting. Reprinted in J Cyst Fibros 2002;1:5-8.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998;132:589-95.
9. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related Disorders. J Cyst Fibros 2011; 10 (2): 586-102.
10. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. J Pediatr (Rio J). 2004;80:371-9.

ETHIOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

ASTRA VITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF LABORATORY MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: ethiology, peculiarity in microbiological diagnostics.

Summary. Staphylococcus aureus was the first bacteria identified in cystic fibrosis as a pathogen. Pseudomonas aeruginosa which was increasingly frequently isolated from cystic fibrosis patients in the 1960s and 1970s, it was initially not realised that it was a pathogen for cystic fibrosis patients and there were still reports until 1990 questioning its significance. A number of other rare bacteria have been detected clinically important for cystic fibrosis patients: Stenotrophomonas maltophilia (previously named P. maltophilia, Xantomonas maltophilia), Achromobacter xylosoxidans, Pandoraea spp. (including Pandoraea apista), Nontuberculous Mycobacteria spp. The features of microbiology diagnostics and result interpretation differ in the case of patients with cystic fibrosis and patients with other bacterial infections.

Intermittent colonization should be discriminated from chronic infection either by frequently repeated cultures and/or by detecting an antibody response to the microbe. The morbidity in comprising inflammation, change on chest radiographs and the decrease of lung function and improvement during antibiotic therapy should be related to the presence of the microbe in the sputum and its disappearance or decrease after therapy. Qualified clinical microbiology laboratory service can identify the exact morphological type of pathogen and help to administrate the optimal antimicrobial treatment, that is a warranty of successful antimicrobial treatment of cystic fibrosis.

3. Hansen Ch. R., Pressler T., Noiby N., Gormsen M. Chronic infection with Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. Journal of Cystic Fibrosis. 2006;5(4):245-51.
4. Cystic Fibrosis Research Directions: NIDDK. http://www.wrongdiagnosis.com/artic/cystic_fibrosis_research_directions_nidddk.htm
5. Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. J Cyst Fibros. 2007;6(1):75-8.
11. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J. Pediatr, 2008 August; 153 (2):S4-S14.
12. Keirem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of Care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros, 2005; 4:7-26.
13. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. The J of Pediatrics, 2009; 155 (6), suppl.4: S73-93.
14. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, et al. Lung Function in Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. Am J Respir Crit Care Med. 2008, 178 :1238-1244.
15. Kieninger E, Singer F, Fuchs O, Abbas C, et al. Long-term course of lung clearance index between infancy and school-age in cystic fibrosis subjects, J Cyst Fibros, 2011; doi:10.1016/j.jcf.2011.07.006.
16. Sly, P.D., Brennan, S., Gangell, C., de Klerk, N., Murray, C., Mott, L. et al. (2009) Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med, 2009;180: 146-152.
17. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. Respir Med. 2010;104(12):1834-42.
18. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T et al. Bronchiectasis is common in infants and preschool children diagnosed with CF following newborn screening. J Peds 2009;155:623-8.
19. Farrell PM, MD, Collins J, Broderick LS, Rock MJ, et al. Association between Mucoid Pseudomonas Infection and Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. Radiology. 2009 August; 252(2): 534-543.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 24) redakcijoje.