

OXANA MUNTEANU

## FIBROZA CHISTICĂ LA ADULT: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Departamentul Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie*

### SUMMARY

#### CYSTIC FIBROSIS IN ADULTS: ACHIEVEMENTS AND EXPECTATION IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

**Key words:** cystic fibrosis, adult, CFTR modulators, bronchiectasis, comorbidities.

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disorder, due to mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, with the highest prevalence in Europe. The purpose of this review is to highlight the comorbidities caused by epithelial cell dysfunction occur in the adults with cystic fibrosis and the new therapies that have been developed to restore CFTR function. Once considered a pediatric disease with a poor prognosis, nowadays the patients with cystic fibrosis can expect to live well into adulthood. The increasing number of adult patients with cystic fibrosis and co-morbidities requires a multidisciplinary approach to optimize the management of these patients.

### РЕЗЮМЕ

#### МУКОВИСЦИДОЗ У ВЗРОСЛЫХ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

**Ключевые слова:** муковисцидоз, взрослые, модуляторы МВТР, бронхоэктазы, сопутствующие заболевания.

Муковисцидоз – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), с самой высокой распространенностью в Европе. Цель этого обзора выделить сопутствующие заболевания, вызванные дисфункцией эпителиальных клеток, у взрослых с муковисцидозом, а также новые методы лечения, которые были разработаны для восстановления функции МВТР. Когда-то считавшееся детским заболеванием с плохим прогнозом, в настоящее время пациенты с муковисцидозом могут рассчитывать на благополучную жизнь во взрослой жизни. Увеличение числа взрослых пациентов с муковисцидозом и сопутствующими заболеваниями требуют мультидисциплинарного подхода для оптимизации ведения этих больных.

**Introducere.** Fibroza chistică este o boală monogenică cu transmitere autozomal recesivă, datorată mutației genei ce codifică proteina CFTR (reglatorul transmembrantar al fibrozei chistice). Actualmente, la nivel mondial sunt înregistrați aproximativ 70 000 de pacienți cu fibroză chistică [1], boala fiind mai frecventă în țările europene, cu o incidență de 1 caz la 2000-3000 populație. În Republica Moldova, conform datelor registrului european al pacienților cu fibroză chistică (ECFR) din 2017, sunt înregistrați 49 de pacienți cu vârsta sub 18 ani și 11 pacienți adulți [2].

**Scopul** studiului a fost analiza și sistematizarea practicilor naționale și internaționale referitoare la abordarea unui pacient adult cu fibroză chistică.

**Rezultate și discuții.** Ameliorarea managementului fibrozei chistice în țările dezvoltate (prin *screening* neonatal, crearea centrelor specializate de mucoviscidoză, apariția noilor molecule pentru tratamentul țintit „modulatori CFTR”) a influențat semnificativ creșterea speranței de viață și a numărului de pacienți adulți. Tranziția bolnavilor cu fibroză chistică de la copil la adult este o problemă ce necesită soluții și în Republica Moldova pentru asigurarea îngrijirilor optime la această categorie de pacienți. Severitatea leziunilor la nivelul sistemului respirator și pancreasului influențează prognosticul bolii. Dacă 60 de ani în urmă speranța de viață a pacienților cu fibroză chistică (FC) nu depășea 1 an, cauza principală de mortalitate fiind malnutriția, actualmente durata medie de viață depășește 45 de ani. Mai mult de jumătate dintre

pacienții diagnosticați cu FC în țările dezvoltate depășesc vârsta de 18 ani, astfel că FC nu mai este o boală exclusiv pediatrică [1]. Se estimează că în Europa din 2010 până în 2025 numărul total de pacienți cu FC se va dubla, adulții constituind mai mult de 75% [3, 4]. Dacă în anul 2000 grupul pacienților adulți cu vârsta peste 40 de ani era în minoritate [5], până în anul 2016 numărul acestora s-a triplat, iar avansarea în vârstă a ridicat un șir de alte probleme, dar în special cele legate de comorbiditățile asociate acestui grup de vârstă [6].

Testul sudorii rămâne a fi cea mai utilizată metodă de investigație biologică la pacienții suspecți de fibroză chistică atât la copii, cât și la adulți. Tehnica constă în evaluarea concentrației de ioni de clor și sodiu în secreția sudorală prin iontoforeză cu pilocarpină pe o suprafață limitată a pielii antebrațului.

- valori normale ale clorului în secreția sudorală:  $<30 \text{ mmol/l}$  adolescenți și adulți.
- valori echivoce: între  $30\text{-}59 \text{ mmol/l}$  – se repetă obliga-

Structura proteinei CFTR este constituită din cinci domenii (figura 1): două domenii transmembranare (MSD1 și MSD2), două domenii de asamblare nucleotidică (NBD1 și NBD2) și domeniul reglator (R). Domeniul R face conexiunea dintre domeniile MSDs și cel NBDs și are multiple *site-uri* de fosforilare de către proteinkinaza c-AMP-dependență sau de către proteinkinaza c-GMP-dependență. Fiecare domeniu transmembranar (MSD) are șase segmente transmembranare helicale (TM1-TM6 și TM7-TM12), care contribuie la formarea canalelor CFTR, iar segmentul TM6 și TM12 au interacțiune directă cu anionii circulanți. Anionii se deplasează pasiv prin canalul CFTR, respectiv intensitatea și direcția fluxului sunt determinate de diferența dintre concentrația de anioni pe cele două părți ale membranei și de potențialul electric transmembranar. Astfel că deschiderea canalului CFTR are loc atunci când domeniul reglator R a fost fosforilat și au avut loc legarea și hidroliza ATP-ului la interfața dintre cele

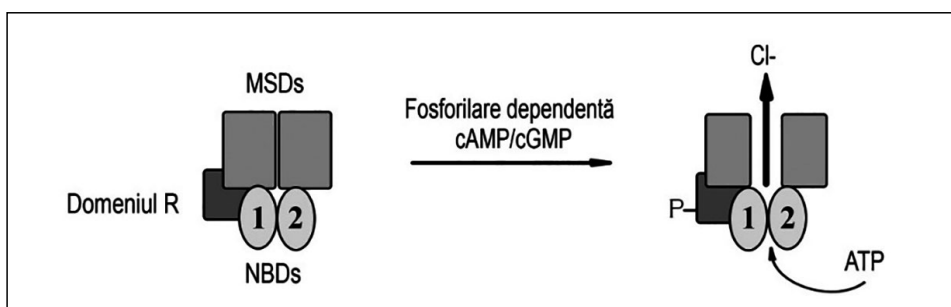


Fig. 1. Structura proteinei CFTR

toriu și impune evaluare prin secvențierea CFTR, sau prin metode mai vechi de evaluare a funcției canalelor CFTR (măsurarea diferenței de potențial nazal).

- valori peste  $60 \text{ mmol/l}$  – test pozitiv.

Măsurarea diferenței de potențial nazal reprezintă o alternativă a testului sudorii, dar se efectuează doar în centre specializate, nefiind practică în Republica Moldova. Testul evaluează activitatea canalelor CFTR transportatoare de Cl<sup>-</sup> la nivelul mucoasei nazale prin aprecierea diferențelor de potențial între mediul intra- și extracelular [7]. Testul se efectuează după perfuzia nazală cu amilorid și cu soluție de Cl<sup>-</sup>. Valorile normale la acest test, precum și valorile identificate la pacienții cu FC, sunt standardizate, fiind disponibile pentru toate componentele testului: măsurători bazale, valori la blocarea secreției de sodiu și la stimularea secreției de cloruri [7, 8].

Gena CFTR, care codifică proteina transmembranară CFTR, conține aproximativ 250-280 kilobaze, este situată pe brațul lung al cromozomului 7 (7q31). Proteina CFTR este o glicoproteină (din familia proteinelor cu activitate ATP-azică) cu o secvență de 1480 de aminoacizi, a cărei sinteză începe în reticulul endoplasmatic și necesită plierea coordonată a domeniilor în 3 compartimente distincte, în membrana reticulului, în lumenul acestuia și în citosol [9].

două domenii de legare a nucleotidelor (NBD1/NBD2) [7, 9, 10].

Diagnosticul molecular (testul genetic) în prezența testului sudorii pozitiv nu este obligatoriu pentru confirmarea diagnosticului, dar în ultimii ani este recomandat la toți pacienții. Sunt cunoscute peste 2000 de mutații, grupate în 6 clase. În cazul mutațiilor de clasă I (ex: Gly542X, Trp1282X), proteina CFTR nu este sintetizată. Mutațiile din clasă II (ex: Phe508del, Ile507del) determină sinteza unei proteine defecte care este distrusă de proteaze. În cazul mutațiilor de clasă III (ex: Gly551Asp), proteina CFTR nu este funcțională. Mutațiile de clasă IV (ex: Arg117His), proteina care ajunge la suprafața celulară e de dimensiune normală, însă există defecte ale activității canalului ionic. Mutațiile de clasă V (ex: 3849+10kbC-T) prezintă un defect parțial de sinteză. Mutațiile de clasă VI (ex: Gln1412X) determină o stabilitate redusă a proteinei CFTR, cu degradare mai rapidă a acesteia [9].

Cea mai frecventă mutație Phe508del ( $\Delta 508$ ), care face parte din clasă II, este responsabilă de multiple defecte la nivelul proteinei CFTR. Lipsa de fenilalanină 508 determină instabilitatea intrinsecă a NBD1 și afectarea domeniului MSD2 în partea citosolică a acestuia. Celulele au o multitudine de sisteme de control al calității pentru a detecta proteinele membranare instabile și/sau pliate greșit. Sistemele de control al calității din reticulul endoplas-

matic (RE) detectează Phe508del-CFTR ca o proteină defectă, chiar înainte de finalizarea transcripției sale, iar proteina CFTR este marcată pentru a fi distrusă de către sistemul de proteaze. O mică parte din Phe508del-CFTR evadează din RE și ajunge la membrană plasmatică. Cu toate acestea, punctele de control suplimentare de la periferia celulară identifică CFTR-ul mutant din membrana plasmatică și determină eliminarea acestuia în lizozom [10].

La moment în Republica Moldova există posibilitatea testării a 25 de mutații în unele laboratoare private, Centrul de Sănătate, Reproducere și Genetică medicală având posibilitatea identificării doar a mutației Phe508del ( $\Delta 508$ ). Ponderea mutației Phe508del în rândul pacienților testați cu fibroză chistică din Republica Moldova este de 57% [11]. Conform datelor publicate în ECFR, dintre cei 50 copii identificați cu FC 6, copii au o singură mutație identificată, iar 44 au două și mai multe (testarea genetică fiind realizată prin parteneriate cu centrele europene). Printre pacienții diagnosticați la vârsta de adult (2 pacienți) la fel au fost identificate două mutații rare [2].

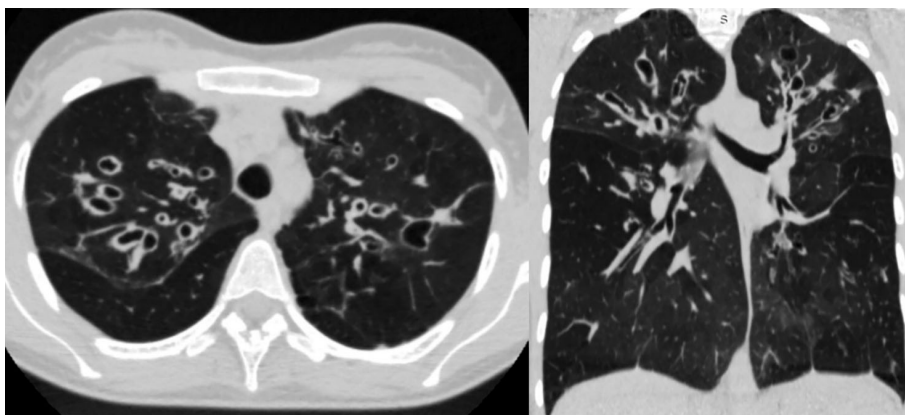
Identificarea genotipului CFTR a demonstrat aplicabilitate practică pentru decizia tratamentului și pentru prognostic. Molecule noi, numite „modulatori CFTR” (ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor), au fost introduse în tratamentul țintit al pacienților cu FC, funcție de mutația identificată, având ca și efect ameliorarea procesării intracelulare (corectori) și a funcției (potențiatori) proteinei CFTR defecte. Ivacaftor crește fluxul de ioni prin canalul de clor activat de la suprafața celulară și este considerat un potențator CFTR. Elexacaftor și tezacaftor sunt molecule care „corectează” proteina CFTR astfel încât aceasta să poată ajunge la locul corespunzător de la suprafața celulei [12].

Republica Moldova fiind printre țările în care nu este practicat *screening*-ul neonatal pentru fibroza chistică [13, 14], există riscul diagnosticării tardive, la vârsta de adolescent sau adult tânăr, a „formelor atenuate” de FC. Fibroza chistică va fi suspectată la toți copiii și adulții sub 40 de ani care prezintă bronșiectazii [15], în special la cei cu o distribuție preferențială în lobii superiori (figura 2), colonizate cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, asociate manifestărilor extrapulmonare (malabsorbție, pancreatită sau obstrucție intestinală).

La ora actuală, atingerea pulmonară este o manifestare predominantă și, în pofida progreselor înregistrate rămâne a fi principala cauză de mortalitate la pacienții cu FC [1, 4, 8, 16]. Controlul infecțiilor pulmonare (reducerea numărului de exacerbări, monitorizarea sensibilității bacteriilor la antibiotice) și kinetoterapia (practicarea zilnică a tehnicilor de *clearance* al căilor aeriene) sunt printre factorii ce vor asigura una din țintele terapeutice – un declin mai lent al funcției pulmonare [8].

Pe lângă infecțiile bacteriene, controlul infecțiilor fungice rămâne a fi o problemă pentru pacienții cu FC, inclusiv cei adulți. Cu excepția cazurilor care au criterii certe pentru ABPA, pentru celelalte forme de aspergiloză pulmonară încă nu sunt elaborate criterii certe de diagnostic și tratament în grupul pacienților cu FC, fiind prezentate studii ce demonstrează că *A. fumigatus* poate fi considerat ca agent patogen cu impact asupra progresării leziunilor pulmonare și deteriorării funcției pulmonare doar la un sublot mic de pacienți cu FC [17].

Adultul cu FC va prezenta mai multe comorbidități extratoraxice, care trebuie identificate și tratate (tabelul 1). Prevalența și prognosticul acestora sunt influențate de severitatea bolii, de apariția efectelor adverse la medicația utilizată, dar nu în ultimul rând și de accesul la medica-



**Fig. 2. HRCT a toracelui efectuată unei paciente de 26 de ani (spitalizată în mod urgent în secția terapie intensivă pentru exacerbare severă din bronșiectazii) prezintă multiple bronșiectazii (cilindrice, varicoase, chistice) cu o distribuție predominant în lobii superiori bilateral. Este cunoscută cu infecții respiratorii recurente (inclusiv pneumonii) de la 6 luni. La vârsta de 19 ani a fost diagnosticată cu tuberculoză pulmonară prin cultură pozitivă pe mediu solid. Modificările imagistice identificate la radiografia toracelui și tomografia computerizată au fost interpretate în cadrul infecției cu *M. tuberculosis*. Suspiciunea de fibroză chistică era argumentată de aspectul imagistic și localizarea bronșiectaziilor, colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa*, sindrom de malabsorbție (masa - 45 kg, talia - 170 cm, IMC 15,5 kg/m<sup>2</sup>). Diagnosticul de fibroză chistică a fost confirmat prin testul sudorii pozitiv în două măsurări (94 mmol/l și 114 mmol/l). Testul genetic a identificat două mutații rare – N1303K și S945L.**

mentele noi „modulatori CFTR” (la moment inaccesibile pentru mai multe țări în curs de dezvoltare).

Odată cu creșterea speranței de viață sunt înregistrate un număr mai mare de iatrogenii la pacienții cu FC, fapt mai frecvent determinat de necesitatea administrării unui număr mare de medicamente timp îndelungat [18-20]. Iatrogeniile necesită a fi cunoscute și prevenite atunci când este posibil. Printre iatrogeniile mai frecvent identificate menționăm nefrotoxicitatea, insuficiența suprarenaliană, ototoxicitatea. Insuficiența suprarenaliană indusă de corticosteroizi (inclusiv cei inhalatori) poate fi agravată mai ales de administrarea concomitentă a azolilor (itraconazol, voriconazol, posaconazol) pentru infecțiile fungice [21], ceea ce dictează necesitatea monitorizării funcției suprarenalelor la acest grup de pacienți [8].

Insuficiența pancreatică exocrină este cea mai frecventă complicație extrapulmonară, fiind prezentă la peste 90% dintre pacienții adulți cu FC [6, 24]. Pierderea în greutate, steatoreea, diareea, durerile abdominale și balonările sunt printre simptomele frecvente la adultul cu FC și traduc insuficiența pancreatică exocrină, care determină malabsorbția grăsimilor și proteinelor. Este recomandată dozarea vitaminelor liposolubile (A, D, E) nu mai puțin de 1 dată pe an sau la 3-6 luni în caz de modificare a schemelor de tratament. Timpul de protrombină fiind utilizat ca marker de saturare a organismului cu vitamina K. La pacienții la care diagnosticul de FC a fost stabilit la vârsta de adult, se va doza și elastaza în masele fecale [8, 24]. Se estimează că utilizarea „modulatorilor CFTR” la copii ar putea modifica severitatea leziunilor pancreatice la adul-

**Tablul 1. Comorbidități extrarespiratorii la pacientul adult cu fibroză chistică**

Comorbidități	Depistare și/sau evaluare	Recomandări
<b>Diabet</b>	Evaluare anuală în caz de insuficiență pancreatică exocrină sau după transplant pulmonar Testul de toleranță la glucoză Glicemia măsurată mai frecvent	Repaglinid sau insulinoterapie Depistarea anuală a micro și macroangiopatiilor Supravegere regulată în comun cu un diabetolog
<b>Atingere hepatică</b>	Evaluare anuală Consult gastroenterolog Teste: ASAT, ALAT, GGTP, Protrombina, trombocite Ecografie abdominală	Tratament cu acid ursodezoxicolic dacă atingerea hepatică este documentată Doze inițiale recomandate 20 mg/kg
<b>Ototoxicitate</b>	Audiometrie și evaluarea tulburărilor vestibulare 1 dată pe an, la pacienții care au avut cure repetate de aminoglicozide intravenos	Limitarea administrării aminoglicozidelor
<b>Osteopenie/osteoporoză</b>	Evaluarea anuală prin osteodensitometrie, dozarea calcemiei, fosfatemiei, hormonului paratiroidian, vitaminei D serice.	Optimizarea statutului nutrițional Activitate fizică Suplimentarea cu preparate de calciu și vitamina D Bifosonați ca medicamente de rezervă
<b>Cancer colorectal</b>	Depistare după vârsta de 40 ani, sau după 30 la pacienții cu transplant pulmonar Colonoscopie la fiecare 5 ani Colonoscopie la fiecare 3 ani în caz de polipi	Ablația polipilor
<b>Insuficiență renală cronică</b>	Depistare anuală Dozarea creatininei serice Evaluarea microalbuniuriei la pacienții cu diabet Dozarea serică a medicamentelor cu efect nefrototoxic	Tratamentul diabetului Limitarea administrării medicamentelor nefrot toxice
<b>Factori de risc cardiovascular</b>	Monitorizarea IMC Depistarea anuală a diabetului Monitorizarea TA la pacienții cu transplant Bilanțul lipidic evaluat anual	Tratamentul diabetului Tratamentul hipertensiunii arteriale Reducerea aportului de sare
<b>Anxietate/depresie</b>	Depistarea anuală a depresiei și a anxietății folosind chestionare	Evaluarea de către un psiholog și/sau psihiatru Inhibitori de serotonină ca și primă intenție la pacienții ce necesită tratament medicamentos

Insuficiența renală acută este printre iatrogeniile induse de curele repetate de aminoglicozide administrate intravenos, în special gentamicina [22], deseori fiind identificați și alți factori ce ar spori riscul de a dezvolta insuficiență renală acută (diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, deshidratarea, utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect nefrototoxic). Aminoglicozidele pot cauza și ototoxicitate, problemele auditive și vestibulare fiind înregistrate la peste 20% dintre pacienții ce administrează aminoglicozide intravenos sau inhalator [23].

Insuficiența renală acută este printre iatrogeniile induse de curele repetate de aminoglicozide administrate intravenos, în special gentamicina [22], deseori fiind identificați și alți factori ce ar spori riscul de a dezvolta insuficiență renală acută (diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, deshidratarea, utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect nefrototoxic). Aminoglicozidele pot cauza și ototoxicitate, problemele auditive și vestibulare fiind înregistrate la peste 20% dintre pacienții ce administrează aminoglicozide intravenos sau inhalator [23].

Insuficiența renală acută este printre iatrogeniile induse de curele repetate de aminoglicozide administrate intravenos, în special gentamicina [22], deseori fiind identificați și alți factori ce ar spori riscul de a dezvolta insuficiență renală acută (diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, deshidratarea, utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect nefrototoxic). Aminoglicozidele pot cauza și ototoxicitate, problemele auditive și vestibulare fiind înregistrate la peste 20% dintre pacienții ce administrează aminoglicozide intravenos sau inhalator [23].

cipal în dezvoltarea diabetului este insulinorezistența și nu reducerea producerii de insulină, cum se întâmplă la copii și la adolescenți [27]. Diabetul se asociază cu o rată mai mare de mortalitate, cu o deteriorare mai rapidă a funcției pulmonare și un număr mai mare de exacerbări la pacienții adulți cu FC [13]. Este recomandată efectuarea testului de toleranță la glucoză cel puțin o dată pe an, la pacienții cu vârsta peste 10 ani, în grupul cu risc sporit fiind incluși pacienții cu FC care au administrat cure lungi de corticosteroizi, pacienții supraponderali și femeile cu FC pe parcursul sarcinii [8]. Rolul hemoglobinei glicate în diagnosticarea diabetului la pacienții cu FC este discutabil, fiind recomandată utilizarea acestui test pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții aflați la tratament. Creșterea speranței de viață la pacienții cu FC a determinat și creșterea ratei complicațiilor legate de diabet (nefropatie retinopatie, neuropatie), în special la persoanele cu un control insuficient al glicemiilor.

Transplantul pulmonar (considerat ca una din posibilitățile de creștere a speranței de viață, precum și a calității vieții la pacienții cu FC), amplifică riscul de a dezvolta diabet indiferent de patologia pulmonară subiacentă. Tratamentul imunosupresor (tacrolimus, corticosteroizii) poate induce insulinorezistența și va necesita un control glicemic mai riguros la acești pacienți.

Consilierea genetică a pacienților adulți cu FC este necesară înainte de a lua decizia de a avea un copil. Partenerii pacienților cu FC trebuie supuși unui *screening* pentru gena CFTR mutantă. Dacă sunt purtători, se va recomanda testarea prenatală pe celule fetale obținute prin biopsia vilozităților coriale prelevate la sfârșitul primului trimestru, considerând posibilitatea întreruperii sarcinii la această perioadă cu riscuri minore. Modificările din timpul sarcinii pot influența negativ starea femeilor cu boală pulmonară severă, iar cele cu o funcție pulmonară sever afectată vor fi informate despre posibilitatea de a deceda prematur lăsând un copil orfan. Pacientele cu un VEMS sub 60% din prezis au un risc major de a naște prematur, de a avea un declin mai rapid al funcției pulmonare și de a dezvolta complicații pulmonare severe (inclusiv cu riscul major de deces). Bărbații cu FC sunt sterili (98%) ca urmare a absenței congenitale bilaterale a ductelor deferente și mai rar prin azoospermie obstructivă (corpul, coada epididimului și veziculele seminale pot fi anormal dilatate sau chiar absente). La pacientele cu FC poate fi o reducere a fertilității datorită carențelor nutritive sau din mucus vâscos la nivelul colului uterin care împiedică mișcarea spermatozozilor. Au fost descrise cazuri de ameliorare a fertilității la pacientele aflate în tratament cu ivacaftor [28].

**Concluzii.** Succesele obținute în ultimele decenii în diagnosticul și tratamentul pacienților cu fibroză chistică au determinat creșterea speranței de viață și creșterea numărului de pacienți adulți cu fibroză chistică. Pacientul adult, pe lângă manifestările clasice, va asocia un șir de comorbidități și complicații evolutive, fiind necesară o concluzare multidisciplinară (pneumolog, gastroentero-

log, nefrolog). În Republica Moldova, conduita pacienților adulți cu fibroză chistică este gestionată spontan, fiind argumentată necesitatea implementării unui program de sănătate pentru pacientul adult și organizarea unei echipe multidisciplinare ce ar asigura monitorizarea și tranziția bolnavilor cu fibroză chistică de la copil la adult.

## BIBLIOGRAFIE

1. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, et al. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med*, 2017; 46(6 Pt 2): p. e87-e95.
2. <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>. 2017.
3. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*, 2015; 46(1): p. 133-41.
4. Burgel PR, Bellis G, and Elborn JS. Modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry: update and sensitivity analysis. *Eur Respir J*, 2017; 50(2).
5. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*, 2008; 7(6): p. 537-42.
6. Regard L, Lafoeste H, Martin C, et al. Ageing with cystic fibrosis: Classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis. *Rev Pneumol Clin*, 2018; 74(5): p. 279-291.
7. Floto RA and Haworth CS, Bronchiectasis. *ERS Monograph*. 2011. 270.
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*, 2018; 17(2): p. 153-178.
9. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*, 2016; 388(10059): p. 2519-2531.
10. Marcus A and Elborn J, Cystic Fibrosis. *ERS Monograph*. 2014. 332.
11. Sciuca S, Turcu O, Posselt H, et al. Mutațiile CFTR la pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova *MJHS*, 2015; 3: p. 27-30.
12. Rafeeq MM and Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*, 2017; 15(1): p. 84.
13. Sciuca S, Chiriac A, Covantev S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes in adolescents. *Pneumologia*, 2017; 66(3): p. 152-154.
14. Sciuca S and Turcu O. Cystic fibrosis in Republic of Moldova. *Journal of Cystic Fibrosis. Abstracts of the 33rd European Cystic Fibrosis Conference.*, 2010; 9(Suppl. 1): p. S114.
15. Munteanu O., Chesov D., Onea L., et al. Pictorial essay in bronchiectasis: diagnosis and beyond. *Pneumologia*, 2018; 67(3): p. 108-118.
16. Martin C, Hamard C, Kanaan R, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros*, 2016; 15(2): p. 204-12.

17. Warris A, Bercusson A, and Armstrong-James D. *Aspergillus* colonization and antifungal immunity in cystic fibrosis patients. *Med Mycol*, 2019; 57(Supplement\_2): p. S118-s126.
18. Skov M, Main KM, Sillesen IB, et al. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J*, 2002; 20(1): p. 127-33.
19. Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis and colonic strictures. A new „iatrogenic” disease. *J Clin Gastroenterol*, 1995; 21(1): p. 2-5.
20. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, et al. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol*, 2005; 39(1): p. 15-20.
21. Burgel PR, Paugam A, Hubert D, et al. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect Drug Resist*, 2016; 9: p. 229-238.
22. Prayle A, Watson A, Fortnum H, et al. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax*, 2010; 65(7): p. 654-8.
23. Handelsman JA, Nasr SZ, Pitts C, et al. Prevalence of hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed to aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol*, 2017; 52(9): p. 1157-1162.
24. Singh VK and Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2017; 16 Suppl 2: p. S70-s78.
25. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*, 2018; 6(7): p. 545-553.
26. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, 2009; 32(9): p. 1626-31.
27. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 191(2): p. 194-200.
28. Jones GH and Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2015; 16 Suppl 1: p. 25-7.