

EVALUAREA DISMICROBISMULUI
INTESTINAL LA PACIENȚII
CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ:
DEZECHILIBRE ÎNTRE FLORA PATOGENĂ
ȘI BACTERIILE COMENSALE

Maria LUNGU^{1,2}, Svetlana AGACHI¹, Liliana GROPPA¹,
Oxana BUJOR², Rodica USATÎP¹, Lilia TARAN²

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).15](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).15)

Rezumat

Scleroderma sistemică (SS) este o boală autoimună rară, caracterizată prin fibroză cutanată și viscerală, afectare vasculară și imunologică. În ultimii ani, dismicrobismul intestinal a fost recunoscut ca un factor important în reglarea răspunsului imun și în dezvoltarea inflamației cronice. Dismicrobismul intestinal, definit ca dezechilibrul între bacteriile comensale și patogene, a fost asociat cu severitatea și activitatea bolii în SS. Scopul studiului a constat în evaluarea profilului dismicrobismului intestinal la pacienții cu sclerodermie sistemică și analiza relației dintre dezechilibrul microbiotei și manifestările clinice gastrointestinale. Studiul a inclus 74 de pacienți cu SS (70 de femei, 4 bărbați, vârsta medie $57,74 \pm 1,05$ ani), internați în 2024-2025 în secțiile de profil reumatologic din Republica Moldova. Forma limitată a fost prezentă la 64,86%, iar cea difuză la 35,14%. Microbismul a fost evaluat bacteriologic din mostre de conținut intestinal. Pacienții cu SS au prezentat o reducere semnificativă a bacteriilor comensale (în special a speciilor de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp.) și o creștere a speciilor oportuniste și pro-inflamatorii (*Escherichia coli*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*). Dismicrobismul a fost identificat la 85,14% dintre pacienți și s-a corelat cu severitatea simptomelor digestive, în special disfagia și pirozisul. Dismicrobismul intestinal este frecvent (85,14%) în SS și reflectă un dezechilibru între flora protectoare și cea patogenă. Aceste modificări pot contribui la inflamația sistemică și disfuncția digestivă, subliniind importanța evaluării microbiotei ca instrument diagnostic și terapeutic.

Cuvinte-cheie: sclerodermie sistemică, dismicrobism intestinal, flora patogenă

Summary

Evaluation of intestinal dysmicrobism in patients with systemic scleroderma: imbalances between pathogenic flora and commensal bacteria

Systemic scleroderma (SS) is a rare autoimmune disease characterized by cutaneous and visceral fibrosis, vascular and immunological involvement. In recent years, the intestinal dysmicrobism has been recognized as an important factor in regulating the immune response and in the development of chronic inflammation. Intestinal dysmicrobism defined as the imbalance between commensal and pathogenic bacteria, has been associated with the severity and activity of the disease in SS. To evaluate the intestinal microbiota profile in patients with systemic scleroderma and to analyze the relationship between the microbiota imbalance and gastrointestinal clinical manifestations. The study included 74 patients with SS (70 women, 4 men, mean age 57.74 ± 1.05 years), hospitalized in

2024-2025 in rheumatology departments in the Republic of Moldova. The limited form was present in 64.86%, and the diffuse form in 35.14%. The status of the intestinal microbiota was assessed bacteriologically from intestinal content samples. Patients with SS showed a significant reduction in commensal bacteria (especially *Lactobacillus* species, *Bifidobacterium* spp.) and an increase in opportunistic and pro-inflammatory species (*Escherichia coli*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*). Dysmicrobism was identified in 85.14% of patients and correlated with the severity of digestive symptoms, especially dysphagia and heartburn. Intestinal dysmicrobism is common (85.14%) in SS and reflects an imbalance between protective and pathogenic flora. These changes may contribute to systemic inflammation and digestive dysfunction, highlighting the importance of evaluating the microbiota as a diagnostic and therapeutic tool.

Keywords: Systemic scleroderma, intestinal dysmicrobism, pathogenic flora

Резюме

Оценка кишечного дисмикробизма у пациентов с системной склеродермией: нарушение баланса между патогенной флорой и комменсальными бактериями

Системная склеродермия (СС) – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся кожным и висцеральным фиброзом, сосудистым и иммунологическим поражением. В последние годы кишечный дисмикробизм был признан важным фактором регуляции иммунного ответа и развития хронического воспаления. Кишечный дисмикробизм, определяемый как дисбаланс между комменсальными и патогенными бактериями, был связан с тяжестью и активностью заболевания при СС. Цель исследования – оценить кишечный дисмикробный профиль у пациентов с системной склеродермией и проанализировать связь между дисбалансом микробиоты и желудочно-кишечными клиническими проявлениями. В исследование были включены 74 пациента с СС (70 женщин, 4 мужчины, средний возраст $57,74 \pm 1,05$ года), госпитализированных в 2024-2025 годах в ревматологические отделения Республики Молдова. Ограниченная форма присутствовала у 64,86%, а диффузная форма у 35,14%. Состояние кишечной микробиоты оценивалось бактериологически по образцам кишечного содержимого. У пациентов с СС наблюдалось значительное снижение количества комменсальных бактерий (особенно видов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp.) и увеличение количества условно-патогенных и провоспалительных видов (*Escherichia coli*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae). Дисмикробизм был выявлен у 85,14% пациентов и коррелировал с тяжестью пищеварительных симптомов, особенно дисфагии и изжоги. Кишечный дисмикробизм распространен (85,14%) при СС и отражает дисбаланс между защитной и патогенной флорой. Эти изменения могут способствовать системному воспалению и дисфункции пищеварения, подчеркивая важность оценки микробиоты как диагностического и терапевтического инструмента.

Ключевые слова: Системная склеродермия, кишечный дисмикробизм, патогенная флора

Introducere

Scleroza sistemică (SS), cunoscută și sub numele de sclerodermie, este o boală autoimună rară [1; 2], clinic eterogenă și puțin înțeleasă a țesutului conjunctiv, caracterizată prin leziuni vasculare, anomalii imunologice și fibroză a pielii și a organelor interne [3; 4]. Scleroza sistemică este o boală severă, o cauză majoră de dizabilitate, cu o morbiditate și mortalitate ridicate, direct legate de extinderea fibrozei și modificările microvascularizației [5]. Tractul gastrointestinal (TGI) este unul dintre organele interne cel mai frecvent afectate în SS [6], iar afectarea TGI este o cauză principală de morbiditate și mortalitate în SS [7; 8]. Mai multe studii au arătat că TGI este frecvent implicat, 80% dintre pacienții cu SS prezentând disfuncție esofagiană și 40-70% având implicarea stomacului, intestinului subțire și gros [9]. Patogeneza implicării gastrointestinale în scleroza sistemică este puțin cunoscută. Studii recente au descoperit diferențe semnificative în compoziția microbiană gastrointestinală între pacienții cu SS și grupul de control sănătos, sugerând că disbioza intestinală poate contribui la patogeneza acestei boli [10; 11; 12]. În plus, au fost observate modificări ale compoziției microbiene gastro-intestinale la începutul evoluției SS [10]. De exemplu, *Andreasson* și colegii săi au descoperit că pacienții cu SS cu o durată a bolii mai mică de 3 ani de la momentul diagnosticării au prezentat o abundență crescută a genurilor considerate patobionte (de exemplu, *Desulfovibrio*) și o abundență scăzută a genurilor considerate comensale (de exemplu, *Faecalibacterium*) în comparație cu grupul de control corespunzător [10]. Recent, *Volkman* și colegii săi au studiat 17 pacienți cu scleroză sistemică (SS) și au descoperit că aceștia, comparativ cu grupul de control sănătos, fără legătură de rudenie, prezentau o microbiotă colonică distinctă în probele de cecum și lavaj sigmoid obținute în timpul colonoscopiei, cu niveluri scăzute de bacterii comensale și niveluri crescute de bacterii patobionte [13]. În boala de lungă durată, afectarea tractului gastrointestinal superior apare la aproape toți pacienții. Spectrul de

simptome variază de la balonare la pirozis, disfație, malabsorbție și pierdere severă în greutate, toate acestea având un impact mare asupra calității vieții. Tratamentele farmacologice standard oferă beneficii limitate și nu modifică evoluția bolii. În ultima vreme, s-au depus multe eforturi în vederea detectării mai timpurii a afectării gastrointestinale și intervenției eficiente pentru a încetini progresia acesteia [14].

Termenul de microbiotă intestinală descrie întreaga comunitate microbiană intestinală, dominată în principal de bacterii anaerobe și alte microorganisme precum Archaea, Eukarya, virusuri și fungi [15]. Studii recente au stabilit rolul important jucat de microbiomul intestinal în modularea funcțiilor vitale ale gazdei sănătoase și în autoimunitate, inducând fie stimulare [16], fie protecție [17], iar în unele cazuri, fără niciun efect [18].

În plus, gazda joacă un rol important în modelarea microbiotei [19]. Având în vedere considerațiile de mai sus, este bine cunoscut faptul că microbiota intestinală poate fi implicată în patogeneza tulburărilor mediate imun, inclusiv diabetul zaharat de tip I, scleroza multiplă, artrita reumatoidă, bolile inflamatorii intestinale [20].

Scopul cercetării a constatat în evaluarea profilului dismicrobismului intestinal la pacienții cu sclerodermie sistemică și analiza relației dintre dezechilibrul microbiotei și manifestările clinice gastrointestinale.

Materiale și metode

Studiul a implicat 74 de pacienți cu sclerodermie sistemică, examinați clinic și paraclinic complex, internați pe parcursul anilor 2024-2025 în secțiile de profil reumatologic din Republica Moldova și cu diagnostic stabilit de scleroză sistemică conform criteriilor ACR/EULAR 2013. Criteriile de includere au fost: SS, așa cum este definită mai sus, vârsta cuprinsă între 35 și 76 de ani și capacitatea de a da consimțământul informat. Criteriul de excludere a fost prezența unei boli infecțioase la intrarea în studiu.

Studiul a inclus 70 de femei (94,59%) și 4 bărbați (5,41%), cu vârsta medie de $57,74 \pm 1,05$ ani. Pacienții au fost divizați în funcție de forma bolii: forma limitată – 48 de pacienți (64,86%) și forma difuză – 26 de pacienți (35,14%). Statusul microbiotei intestinale a fost evaluat prin metoda bacteriologică a mostrelor de conținut intestinal. Rezultatele au fost analizate utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info* – 3,5.

Rezultate

Dezechilibrul dismicrobismului intestinal a fost identificat la 63 de pacienți (85,14%), iar 11 pacienți (14,86%) au prezentat o microbiotă intestinală normoechilibrată. În ceea ce privește bacteriile benefice,

s-a constatat o scădere a *Bifidobacterium spp.* la 68 de pacienți (91,89%: CI 95% 83,18-96,97) și a speciilor de *Lactobacillus* la 29 de pacienți (39,19%: CI 95% 28,04-51,23). De asemenea, *Escherichia coli* tipică a prezentat dezechilibre cantitative la 29 de pacienți (39,19%: CI 95% 28,04-51,23), iar *Enterococcus spp.* la 44 de pacienți (59,46%: CI 95% 47,41-70,73). S-a observat o alterare cantitativă a *Bacteriilor nefermentative Gram negative* la 42 de pacienți (56,76%: CI 95% 44,72-68,23).

La nivelul florei patogene, s-au identificat următoarele microorganisme: *Escherichia coli hemolitica* la 29 de pacienți (39,19%: CI 95% 28,04-51,23), *Candida albicans* la 7 pacienți (9,46%), *Klebsiella pneumoniae* la 6 pacienți (8,11%), *Escherichia coli lactazo-negativă* la 4 pacienți (5,41%), *Pseudomonas aeruginosa* la 4 pacienți (5,41%), *Proteus mirabilis* la 2 pacienți (2,70%), iar *Citrobacter freundii*, *Raoultella planticola*, *Geotrichum candidum* și *Enterobacter cloacae* s-au identificat doar la câte 1 pacient (1,35%: CI 95% 0,33-7,30). *Staphylococcus aureus* a fost absent la toți pacienții examinați.

În 31 de cazuri (41,89%: CI 95% 30,51-53,94) s-a constatat absența totală a florei bacteriene patogene în probele analizate.

Din punct de vedere clinic, cele mai frecvente manifestări clinice gastrointestinale au fost: disfagie – 60 de pacienți (81,08%), pirozis – 52 de pacienți (70,27%), eructații – 21 de pacienți (28,38%), balonare – 20 de pacienți (27,03%), senzație de plenitudine epigastrală postprandială – 19 pacienți (25,60%), greață – 17 pacienți (22,97%), regurgitații – 13 pacienți (17,57%), constipație – 13 pacienți (17,57%), diaree – 9 pacienți (12,16%), vome – 6 pacienți (8,11%), scădere ponderală la 5 pacienți (6,76%) și inapetență la 4 pacienți (5,41%).

Discuții

Dezechilibrul dintre bacteriile comensale și cele patogene sugerează un rol activ al microbiotei intestinale în patogeneza și evoluția SS. Scăderea speciilor cu rol antiinflamator ar putea contribui la menținerea inflamației sistemice și intestinale. Evaluarea dismicrobismului intestinal poate deveni un instrument util în monitorizarea bolii și personalizarea tratamentului.

Rezultatele reflectă o prevalență crescută a dismicrobismului intestinal (85,14%) la pacienții cu SS, cu afectarea majoră a speciilor comensale importante pentru integritatea barierei intestinale și homeostazia imună, în special bifidobacteriile și lactobaciliile. Prezența germenilor patogeni și lipsa completă a florei normale la un număr semnificativ de pacienți indică un dezechilibru profund al ecosistemului intestinal, asociat cu manifestări clinice

digestive variate, în special disfagia și pirozismul, frecvent întâlnite în sclerodermie.

Concluzii

Dismicrobismul intestinal este o trăsătură comună și relevantă la pacienții cu sclerodermie sistemică, sugerând un posibil rol patogen în manifestările clinice gastrointestinale. Studiul efectuat a demonstrat că dismicrobismul intestinal este frecvent (85,14%) și sever la pacienții cu sclerodermie sistemică, caracterizat prin scăderea accentuată a speciilor bacteriene benefice și colonizarea cu patogeni oportuni. Manifestările clinice gastrointestinale au fost frecvente, cu predominanța disfagiei și a pirozismului, indicând o afectare digestivă extinsă. Evaluarea dismicrobismului intestinal ar trebui integrată în practica clinică pentru o abordare personalizată a managementului gastrointestinal în SS precum și gestionarea holistică a acestei boli autoimune complexe, inclusiv prin intervenții de restabilire a eubiozei (probiotice, dietoterapie).

Lista abrevierilor

- CI – interval de încredere
- SS – sclerodermie sistemică, scleroză sistemică
- SSP – specii patogene
- TGI – tractul gastrointestinal

Declarație de conflict de interes

Autorii confirmă că nu au afilieri sau implicare în nicio organizație sau entitate cu vreun interes financiar sau interes nefinanciar (cum ar fi relații personale sau profesionale, afilieri, cunoștințe sau convingeri) în subiectul sau materialele discutate în această lucrare.

Bibliografie

1. DENTON, C.P., KHANNA, D. Systemic sclerosis. In: *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
2. POUDEL, D.R., DERK, C.T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Nov;30(6):588-593. doi: 10.1097/BOR.0000000000000551.
3. GABRIELLI, A., AVVEDIMENTO, E.V., KRIEG, T. Scleroderma. In: *N Engl J Med*. 2009 May 7;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMr0806188.
4. STERN, E.P., DENTON, C.P. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. In: *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):367-82. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.002.
5. WALKER, U.A., TYNDALL, A., CZIRJAK, L., DENTON, C., FARGE-BANCEL, D., KOWAL-BIELECKA, O., MULLER-LADNER, U., BOCELLI-TUNDALL, C., MATUCCI-CERINIC, M. Clinical risk assessment of organ manifestations

- in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. In: *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901.
6. NGUYEN, A.D., ANDREASSON, K., M.C MAHAN, Z.H., BUKIRI, H., HOWLETT, N., LAGISHETTY V, LEE, S.M., JACOBS, J.P., VOLKMANN, E.R. Gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis: The roles of diet and the microbiome. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Jun;60:152185. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152185.
 7. MCFARLANE, I.M., BHAMRA, M.S., KREPS, A., IQBAL, S., AL-ANI, F., SALADINI-APONTE, C., GRANT, C., SINGH, S., AWWAL, K., KOCI, K., SAPERSTEIN, Y., ARROYO-MERCADO, F.M., LASKAR, D.B., ATLURI, P. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. In: *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2018;8(1):235. doi: 10.4172/2161-1149.1000235.
 8. SALLAM, H., MCNEARNEY, T.A., CHEN, J.D. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). In: *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 15;23(6):691-712. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02804.x.
 9. GYGER, G., BARON, M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. In: *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Feb;14(1):22-9. doi: 10.1007/s11926-011-0217-3.
 10. ANDREASSON, K., ALRAWI, Z., PERSSON, A., JONSSON, G., MARSAL, J. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. In: *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 29;18(1):278. doi: 10.1186/s13075-016-1182-z.
 11. BELLOCCHI, C., VOLKMANN, E.R. Update on the Gastrointestinal Microbiome in Systemic Sclerosis. In: *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Jun 25;20(8):49. doi: 10.1007/s11926-018-0758-9.
 12. ROUND, J.L., MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. In: *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515.
 13. VOLKMANN, E.R., CHANG, Y.L., BARROSO, N., FURST, DE, CLEMENTS, P.J., GORN, A.H., ROTH, B.E., CONKLIN, J.L., GETZUG, T., BORNEMAN, J., MCGOVERN, D.P., TONG, M., JACOBS, J.P., BRAUN, J. Association of Systemic Sclerosis With a Unique Colonic Microbial Consortium. In: *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1483-92. doi: 10.1002/art.39572.
 14. KHANNA, D., NAGARAJA, V., GLADUE, H., CHEY, W., PIMENTEL, M., FRECH, T. Measuring response in the gastrointestinal tract in systemic sclerosis. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):700-6. doi: 10.1097/01.bor.0000434668.32150.e5.
 15. QIN, J., L. R., RAES, J., ARUMUGAM, M., BURGDORF, K.S., MANICHANH, C., NIELSEN, T., PONS, N., LEVENEZ, F., YAMADA, T., MENDE, D.R., LI, J., XU, J., LI, S., LI, D., CAO, J., WANG, B., LIANG, H., ZHENG, H., XIE, Y., TAP, J., LEPAGE, P., BERTALAN, M., BATTO, J.M., HANSEN, T., LE PASLIER, D., LINNEBERG, A., NIELSEN, H.B., PELLETIER, E., RENAULT, P., SICHERITZ-PONTEN, T., TURNER, K., ZHU, H., YU, C., LI, S., JIAN, M., ZHOU, Y., LI, Y., ZHANG, X., LI, S., QIN, N., YANG, H., WANG, J., BRUNAK, S., DORÉ, J., GUARNER, F., KRISTIANSEN, K., PEDERSEN, O., PARKHILL, J., WEISSENBACH, J.; META-HIT CONSORTIUM; BORK, P., EHRLICH, S.D., WANG, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. In: *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
 16. IVANOV, I.I., ATARASHI, K., MANEL, N., BRODIE, E.L., SHIMA, T., KARAOZ, U., WEI, D., GOLDFARB, K.C., SANTEE, C.A., LYNCH, S.V., TANOUE, T., IMAOKA, A., ITOH, K., TAKEDA, K., UMESAKI, Y., HONDA, K., LITTMAN, D.R. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. In: *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
 17. MARKLE, J.G., FRANK, D.N., MORTIN-TOTH, S., ROBERTSON, C.E., FEAZEL, L.M., ROLLE-KAMPCZYK, U., VON BERGEN, M., MCCOY, K.D., MACPHERSON, A.J., DANSKA, J.S. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. In: *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1084-8. doi: 10.1126/science.1233521.
 18. GRAY, D.H., GAVANESCU, I., BENOIST, C., MATHIS, D. Danger-free autoimmune disease in Aire-deficient mice. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 13;104(46):18193-8. doi: 10.1073/pnas.0709160104.
 19. GOODRICH, J.K., WATERS, J.L., POOLE, A.C., SUTTER, J.L., KOREN, O., BLEKHMAN, R., BEAUMONT, M., VAN TREUREN, W., KNIGHT, R., BELL, J.T., SPECTOR, T.D., CLARK, A.G., LEY, R.E. Human genetics shape the gut microbiome. In: *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):789-99. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
 20. PATRONE, V., PUGLISI, E., CARDINALI, M., SCHNITZLER, T.S., SVEGLIATI, S., FESTA, A., GABRIELLI, A., MORELLI, L. Gut microbiota profile in systemic sclerosis patients with and without clinical evidence of gastrointestinal involvement. In: *Sci Rep*. 2017 Nov 1;7(1):14874. doi: 10.1038/s41598-017-14889-6.

Autor corespondent:

Maria Lungu, medic rezident, anul I, specialitatea Reumatologie, IMSP SCR *Timofei Moşneaga*, tel.: +37368565193 e-mail: lungu9981@gmail.com