



**CULEGEREA DE LUCRĂRI A  
CONFERINȚEI INTERNAȚIONALE  
„IMUNOPEDIA”  
ediția II, 9-10.09.2022**

**SALA SENATULUI,  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**



**Chișinău 2022**



## Conferință internațională „Imunopedia”, ediția II, 9-10 septembrie 2022 *Ordinul Ministerului Sănătății nr. 818 din 08 septembrie 2022* 15 credite de EMC

### DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Culegerea de lucrări a Conferinței Internaționale "Imunopedia":** ediția 2, 9-10 septembrie 2022 / [comitetul organizatoric]: președinte: Svetlana Șciuca (Moldova), co-președinte: Alexis Cochino (România) [et al.]; comitetul științific: Ioan Gherghina (președinte) [et al.]. – Chișinău: S. n., 2022 (Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*). – 117 p.: tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Texte, rez.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-82-300-5 (PDF).

616-053.2:612.017(082)=135.1=111

C 94

### Președinte

- **Svetlana Șciuca**, prof. univ., dr. hab. șt. med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Co-președinte

- **Alexis Cochino**, Șef lucrări Dr., Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România
- **Анастасия Бондаренко**, profesor кафедре детских инфекционных болезней и детской иммунологии НУОЗ Украины им. П.Л.Шупика (Киев, Украина)

### Secretari

- **Rodica Selevestru** – asistent univ., dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
- **Farkas Oana**, Dr. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România

### Membrii

- **Margit Șerban**, Prof., Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara, Romania
- **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania
- **Cristina Tomacinschi** – USMF „Nicolae Testemitanu”, Institutul Mamei și Copilului, (Chișinău)

## Comitetul științific

### Președinte

- **Ioan Gherghina**, Prof. Dr. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România

### Vice-președinte

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Анастасия Бондаренко**, профессор кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии НУОЗ Украины им. П.Л.Шупика (Киев, Украина)

### Secretari

- **Cristina Tomacinschii** – USMF „Nicolae Testemitanu”, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău (Chișinău, Republica Moldova)
- **Farkas Oana**, Dr. Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România

### Membrii

- **Alexis Cochino**, Șef lucrări, Dr. Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România
- **Mihaela Bataneanț**, Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania
- **Margit Șerban**, Prof., Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara, Romania
- **Ina Palii**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică pediatrie și cardiologie, Institutul Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova)

## Programul conferinței internaționale **Imunopedia 2022**

**9 septembrie 2022, 10.00-18.00**

**I sesiune (10.00-14.00)**

### **Cuvânt de salut**

*Stanislav Groppa* – prorector activitatea de cercetare, Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med.

*Eva Gudumac* – Academician, prof.univ., d.h.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”

*Svetlana Șciuca*, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, prof.univ., dr.hab.șt.med.

*Ioan Gherghina*, Prof. Dr. Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” (București, România)

*Анастасия Бондаренко*, проф.кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии НУОЗ Украины им. П.Л.Шупика (Киев, Украина)

### **Moderatori:**

- *Ioan Gherghina*, Prof. Dr. Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România
- *Eva Gudumac*–Academician,prof.univ.,d.h.ș.m.,USMF„Nicolae Testemițanu”
- *Alexis Cochino*, Șef lucrări, Dr. Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România
- *Svetlana Șciuca*, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, prof.univ., dr.hab.șt.med.

1. **Imunodeficiențe primare – generalități.** Șef lucrări Dr. *Alexis Cochino*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România (20 min)

2. **Imunodeficiențele combinate severe.** Șef lucrări Dr. *Alexis Cochino*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România (30 min)
3. **Deficitele de anticorpi (XLA, hipo-gama tranzitorie, HIGM).** Dr. *Oana Farkas*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România (20 min)
4. **Imunoglobulinele în imunologia pediatrică.** Prof. Dr. *Ioan Gherghina*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România (20 min)
5. **Sindromul hiper-IgE (sau cum abordăm IgE crescut).** *Oana Farkas*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România (20 min)
6. **Vaccinarea la persoanele imunodeprimare.** Prof. Dr. *Ioan Gherghina*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București, România (20 min)
7. **Rolul analizelor în pediatrie.** Șef lucrări Dr. *Alexis Cochino*, Institutul pentru sănătatea Mamei Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București (20 min)
8. **Bolile autoinflamatorii.** Șef lucrări Dr. *Alexis Cochino*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București (30 min)
9. **Corticosteroizi în practica pediatrică.** Dr. *Oana Farkas*, Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București (20 min)

## II sesiune (14.30-18.00)

### Moderatori:

- *Анастасия Бондаренко* – profesor кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии Национального Университета Охраны Здоровья Украины им. П.Л.Шупика

- **Svetlana Şciuca**, Şef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemiţanu”, prof.univ., dr.hab.şţ.med
  - **Victoria Sacară**, dr.hab.şţ.med., Şef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei şi Copilului
1. **Первичные иммунодефициты в Украине – Анастасия Бондаренко** – профессор кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии НУОЗ Украины им.П.Л.Шупика (Київ, Україна) (20 min)
  2. **Diagnosticul molecular-genetic al imunodeficienţelor primare în Republica Moldova – Victoria Sacară**, dr.hab.şţ.med., Şef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei şi Copilului, Chişinău, Republica Moldova (20 min)
  3. **Sindroame de afectare respiratorie la copilul cu imunodeficienţe primare – Svetlana Şciuca**, şef Clinică Pneumologie, USMF „Nicolae Testemiţanu”, prof.univ., Chişinău (30 min)
  4. **Imunoglukan - unique natural immunomodulator in the hands of paediatricians and general practitioners – Martin Hrubisko**, MD., PhD. assoc. prof., St.Elizabeth Cancer Institute Hospital, Dep. Of Clinical Immunology and Allergy, Slovakia (20 min)
  5. **Гематологические проявления при врожденных иммунодефицитах – Анастасия Бондаренко** – профессор кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии НУОЗ Украины им. П.Л.Шупика, Киев, Украина (30 min)
  6. **Sindromul Wiskott-Aldrich la copii – particularităţi diagnostice – Alexandr Dorif**, colaborator ştiinţific, Laboratorul Genetică Moleculară Umană, IMC, Chişinău (20 min)

7. **Врожденные иммунодефициты у взрослых - Анастасия Бондаренко**, проф.кафедры детских инфекционных болезней,детской иммунологии НУОЗ Украины им.П.Л.Шупика, Киев, Украина (20 min)
8. **Почему важно поставить диагноз первичного иммунодефицита: варианты патогенетического лечения – Анастасия Бондаренко**, профессор кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии НУОЗ Украины им. П.Л.Шупика, Киев, Украина (20 min)

**10 septembrie 2022, 9.00-14.00**

**Moderatori:**

- **Margit Șerban**, Prof., Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babeș”, Timisoara, Romania
- **Svetlana Șciuca**, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”,prof.univ.,dr.hab.șt.med., Chișinău, Republica Moldova
- **Mihaela Bataneanț**, Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania
- **Ina Palii**, prof. univ., sef Clinica Pediatrie și Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

1. **Când ne gândim la o imunodeficiență primară – Margit Șerban**, prof., Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara, România (20 min)
2. **Infecțiile sistemului bronhopulmonar la copii cu munodeficiențe primare – Cristina Tomacinschii**, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău (20 min)

3. **Când amigdalita pultacee este sugestivă de imunodeficiență** - *Mihaela Bătăneanț*, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România (20 min)
  4. **Sindroame cardio-vasculare la copiii cu imunodeficiențe primare** – *Ina Paliu*, prof. univ., șef Clinica Pediatrie și Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (20 min)
  5. **Manifestări cutanate la copiii cu imunodeficiențe congenitale** – *Mircea Bețeu*, conferențiar universitar, dr.șt.med., șef Catedră dermatologie, *Cristina Tomacinschii*, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (20 min)
  6. **Complicații oncologice și limfoproliferative la copilul imunocompromis**, USMF „Nicolae Testemițanu” – *Rodica Golban*, Secția oncohematologie pediatrică, Institutul de Oncologie, Chișinău, Republica Moldova (20 min)
  7. **Sindrom febril recurent cu hipogamaglobulinemie și fenotip downian - prezentare a 2 cazuri** – *Mihaela Bataneanț*, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu", Timișoara, România (20 min)
  8. **Infecția SARS-CoV-2 la copiii cu imunodeficiențe primare** - *Rodica Selevestru*, asistent universitar, dr.șt.med., *Svetlana Șciuca*, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (20 min)
- Imunodeficiența primară la pacientul adult** – *Eugen Tcaciuc*, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Disciplină Gastrologie Departamentul Medicina internă USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (20 min)



# **IMUNODEFICIENȚE PRIMARE - NOTIUNI GENERALE DE TEORIE**

## **PRIMARY IMMUNODEFICIENCY - GENERAL NOTIONS**

**Alexis Cochino**

Șef lucrări Dr., Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

### **Rezumat**

Suntem în continuu expuși la microorganisme care sunt inhalate, înghițite sau care locuiesc în piele și mucoase. Protecția contra acestora ne este oferită de sistemul imun, indiferent dacă ne gândim la acesta ca la ceva clasic, sau mai degrabă modern, ce trebuie punctat mai degrabă, este că sistemul imun nu este un individ, este o mare rețea de elemente puternic interconectate, scopul comun al lor fiind re/cunoașterea a ceea ce este ”self” (propriu) și ”non-self” (străin) și eliminarea celui din urmă din organism.

În această review am descris elementele și funcția sistemului imunitar în recunoașterea și eradicarea agenților patogeni și ce se întâmplă atunci când există erori înnăscute la acest capitol.

### **Summary**

We are continuously exposed to microorganisms that are inhaled, swallowed or that live in the skin and mucous membranes. Protection against them is offered to us by the immune system, regardless of whether we think of it as something classic, or rather modern, what should be pointed out is that the immune system is not an individual, it is a large network of strongly interconnected elements, their common goal being the

re/knowledge of what is "self" (own) and "non-self" (foreign) and the elimination of the latter from the body.

In this review I have described the elements and function of the immune system in recognizing and eradicating pathogens and what happens when there are innate errors in this chapter.

## **Introducere**

Sistemul imun este o rețea interactivă de organe limfoide, factori celulari și umorali, citokine. Funcția esențială a acestuia în apărarea gazdei cel mai bine este ilustrată atunci când merge prost, de tip: subactivitate care duce la infecții severe și tumori, de imunodeficiență sau hiperactivitate soldată cu boli alergice și autoimune [1,2].

Primul element al sistemului imun este reprezentat de bariere, care sunt reprezentate de pielea, mucoasele, mucus, enzime și IgA secretor de la suprafața acestora [2].

Neutrofilele sunt o parte a celulelor albe (leucocite) care se activează la tot ce este străin și odată activate distrug nu doar ținta, dar și elementele înconjurătoare. Elementul bun este că neutrofilele intră repede în funcțiune, dar dezavantajul este reprezentat de faptul că leziunile tisulare sunt importante [3,4].

De asemenea complementul, cascada complementului – această multitudine de molecule care se activează în cascadă una de la cealaltă, pot fi asemănați unor gaze toxice, necesită o “declanșare” a alarmei (adică o marcăre a agresorului), ulterior au o acțiune relativ rapidă, la fel ca și neutrofilele, odată activate, distrug tot ce e străin în jur, (tot ce “nu are masca de gaze” și nici “ecusonul nostru”), în sensul că atacă membranele care nu sunt protejate de moleculele proprii, specifice și recunosibile de către elementele complementului [2,6].

Limfocitele NK au o mare putere de recunoaștere a agresorilor, pe care-i identifică cu precizie, deși au nevoie ca cineva să le marcheze înainte, de asemenea, pe lângă

celulele infectate acestea sunt capabile să recunoască și celulele maligne care au pierdut anumiți markeri de suprafață sau care au început să exprime anumiți markeri noi. Limfocitele NK au o viteză mare de reactivitate odată ce ținta a fost marcată, precizie foarte mare, efectul este sigur și nu fac rău "nevinovaților" (celule indemne) [5-7].

Limfocitele B sunt celule producătoare de anticorpi, dar ele sunt implicate și în prezentarea de antigene. Acestea recunosc exact inamicul, au o precizie mare, ceea ce înseamnă că fac puțin rău țesuturilor, dar dezavantajul este că au o viteză mică de reacție la primul contact, deoarece au nevoie de timp să se "antreneze", dar în timp, adică cu contactele ulterioare, devin din ce în ce mai bune în producția de anticorpi [5-7].

Limfocitele T, de asemenea au o mare precizie în recunoașterea "agresorului" și în felul care îl atacă, ceea ce la fel induce o afectare mai slabă a țesuturilor adiacente cu leziuni tisulare minime, doar că reacția de viteză de reacție la primul contact este mică, fiind nevoie de timp și contacte multiple pentru a deveni mai eficiente în distrugerea țintelor [5-7].

### **Imunodeficiențele primare**

Sistemul imun nu este doar un element, dar este o multitudine de interconexiuni, afectarea/defectul unei componente poate afecta și felul în care funcționează restul sistemului, inducând stări numite imunodeficiențe [2,7,8].

Am putea crede că un element defect se manifestă pe baza unui singur sindrom, adică doar prin lipsa funcției acelu element, totuși din cauza interconexiunilor puternice sunt afectate și celelalte elemente [9]. Un mare progres în domeniul imunodeficiențelor a fost descoperirea defectelor cu creșterea funcției, astfel dacă clasic se credea că imunodeficiențe sunt doar acele defecte genetice cu pierderea funcției unui element, actual există o multitudine de exemple că există imunodeficiențe cu creșterea funcției care pot fi la fel de severe ca și cele cu scăderea funcției [10]. Sigur există și imunodeficiențe secundare unor boli, cele mai imunodeprimante infecții fiind: gripa, rujeola și varicela (din fericire în prezent acestea fiind prevenite prin vaccinuri),

HIV/SIDA. De asemenea există și alte boli, în special malnutriția și bolile limfoproliferative maligne, cancer, administrarea de corticosteroizi și imunosupresoare care pot să afecteze funcționarea sistemului imun [11].

Imunodeficiențele primare reprezintă boli genetice, în prezent fiind evidențiate multe sute de gene implicate în aceste boli. Acestea sunt caracterizate prin: debut la orice vârstă (sigur cu cât este mai grav defectul cu atât mai precoce se va manifesta), vulnerabilitate crescută față de infecții care sunt severe, profunde, recurente, cu durată prelungită sau provocate de oportuniști. Imunodeficiențele primare poartă un risc crescut de boli autoimune (mai frecvent citopeniile autoimune), malignități (mai frecvent oncohematologice), afectarea creșterii și dezvoltării (care poate fi în cadrul simptomelor, dar mai frecvent din contul infecțiilor frecvente) [11-14].

### **Managementul imunodeficiențelor primare**

În ciuda severității și complexității acestor entități, există o serie de pași necesari de urmat pentru a asigura o mai bună calitate a vieții acestor pacienți. În primul rând este importantă prevenția infecțiilor, adică izolarea prin evitarea aglomerărilor umane, substituirea unor componente ale sistemului imun, cum ar fi administrarea de imunoglobuline și administrarea profilactică a terapiei antimicrobiene. Totodată în cazul acestor pacienți infecțiile trebuie tratate prompt [14].

Există și tratamente curative care tratează defectul pe termen scurt (substituția enzimatică sau citokinică) sau pe termen lung (transplantul de măduvă osoasă și celule stem) și tratamentul genetic (disponibil în prezent pentru deficitul de adenzin deaminază). Alte tratamente sau îngrijiri ar include aportul de vitamina D, sport și nu în ultimul rând echilibrul emoțional al pacientului și familiei [12,13].

Pentru a ne asigura despre eficacitatea pașilor de tratament există o serie de puncte care pot fi urmărite cu ușurință de pacienți și medici generaliști: creșterea și dezvoltarea care ar trebui să fie cât mai aproape de normal, lipsa infecțiilor severe, creșterea performanțelor respiratorii, a performanțelor școlare. La nivel de laborator ar

fi necesară monitorizarea IgG în cazul tratamentului substitutiv cu menținerea acesteea peste 5g/L, monitorizarea IgM, a indicatorilor anemiei deficitare, dozarea vitaminei D, numarul absolut al limfocitelor și subsetul acestora. În investigarea imagistică se cere prudență majoră, mai ales în cazul celor cu deficite combinate [2,12-14].

### **Concluzie**

Sistemul imunitar folosește multe mecanisme care lucrează împreună, iar răspunsul imunitar complet integrat atrage elemente din multe sisteme efectoare pentru a adapta un răspuns la patogenul invadator specific. Funcția anormală a unor elemente poate duce la imunodeficiențe (imunodeficiență primară dacă este implicată o eroare genetică). Înțelegerea importanței, funcției și a relațiilor dintre diferitele elemente imunitare va permite îmbunătățirea diagnosticului, monitorizării și tratamentului în cazul imunodeficiențelor.

### **Bibliografie:**

1. Chaplin, David D. "Overview of the immune response." *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 125,2 Suppl 2 (2010): S3-23.
2. Delves, Peter J., and Ivan M. Roitt. "The immune system." *New England journal of medicine* 343.1 (2000): 37-49.
3. Nauseef, William M., and Niels Borregaard. "Neutrophils at work." *Nature immunology* 15.7 (2014): 602-611.
4. Ley, Klaus, et al. "Neutrophils: New insights and open questions." *Science immunology* 3.30 (2018): eaat4579.
5. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. How does the immune system work? [Updated 2020 Apr 23].
6. Sompayrac, Lauren M. *How the immune system works*. John Wiley & Sons, 2019.

7. Yatim, Karim M, and Fadi G Lakkis. "A brief journey through the immune system." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 10,7 (2015): 1274-81. doi:10.2215/CJN.10031014
8. Sattler, Susanne. "The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection." *Advances in experimental medicine and biology* vol. 1003 (2017): 3-14. doi:10.1007/978-3-319-57613-8\_1
9. Nicholson, Lindsay B. "The immune system." *Essays in biochemistry* vol. 60,3 (2016): 275-301. doi:10.1042/EBC20160017
10. McCusker, Christine, and Richard Warrington. "Primary immunodeficiency." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 7.1 (2011): 1-8.
11. Nicholson, J. K. "Use of flow cytometry in the evaluation and diagnosis of primary and secondary immunodeficiency diseases." *Archives of pathology & laboratory medicine* 113.6 (1989): 598-605.
12. Notarangelo, Luigi, et al. "Primary immunodeficiency diseases: an update." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114.3 (2004): 677-687.
13. Fischer, Alain. "Human primary immunodeficiency diseases." *Immunity* 27.6 (2007): 835-845.
14. Bonilla, Francisco A., et al. "Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency." *Annals of allergy, asthma & immunology* 94.5 (2005): S1-S63.

# **IMUNODEFICIENȚE COMBINATE SEVERE SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY**

**Alexis Cochino**

Șef lucrări, Dr. Institutul pentru sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, UMF „Carol Davila”, București, România

## **Rezumat**

Imunodeficiențele combinate severe (SCID) reprezintă o serie de tulburări înnăscute ale sistemului imun, cel mai frecvent cu transmitere X-linkată sau autosomal recesivă care se caracterizează prin infecții precoce (cel mai frecvent până la 6 luni) cu bacterii, virusuri, fungi și protozoare. Sunt cele mai severe forme ale erorilor înnăscute de imunitate, iar în lipsa unui tratament curativ prin transplant de măduvă osoasă sau înlocuire enzimatică, decesul are loc de obicei în primii 2 ani de viață.

## **Summary**

Severe combined immunodeficiencies (SCIDs) are a series of congenital disorders of the immune system, most commonly X-linked or autosomal recessive, characterized by early (most commonly before 6 months) infections with bacteria, viruses, fungi and protozoa. They are the most severe forms of inborn errors of immunity, and in the absence of curative treatment by bone marrow transplantation or enzyme replacement, death usually occurs within the first 2 years of life.

## **Introducere**

Imunodeficiențele combinate severe (SCID) reprezintă o serie de tulburări înnăscute ale sistemului imun, cel mai frecvent cu transmitere X-linkată sau autosomal recesivă care se caracterizează prin infecții precoce (cel mai frecvent până la 6 luni) cu bacterii, virusuri, fungi și protozoare. Acestea sunt unele dintre cele mai grave entități ale imunodeficiențelor primare, infecțiile frecvent soldându-se cu deces precoce [1,2].

## Caz clinic

Se prezintă cazul clinic al unui pacient care până la vârsta de 1 an are o dezvoltare normal, ulterior apar infecții recurente/prelungite și o deteriorare neurologică progresivă, începând cu vârsta de 1 an 3 luni. Anamneza eredocolaterală este agravată, în familie fiind înregistrate 2 decese la vârste mai mici de 1 an (cate unul in familia fiecarui parinte). La examenul clinic pe mucoasa cavității bucale se văd elemente de stomatita albicans, amigdale atrofice. Auscultația pulmonară relevă raluri mixte. La examenul neurologic se evidențiază un retard neurologic (nu vorbește, nu merge, abia reusește sa stea in sezut) și anxietate marcată (“copil antisocial”), agresivitate fata de mama.

Din investigațiile paraclinice, în hemoleucogramă se evidențiază o limfopenie marcantă ( $244/\text{mm}^3$ ), hipogamaglobulinemie (IgG, IgA, IgM), imunofenotipare limfocitară cu nivele minime ale limfocitelor T, B și NK. Totodată pacientului I se efectuează serologie HIV și testul sudorii care au ieșit negative. Examenul biochimic relevă o scădere mult peste limită a acidului uric. Pacientului i se efectuează radiografie toracică, concluzia fiind de mediastin îngust și CT cerebral care descrie atrofie corticala cerebrală.

În baza modificărilor menționate mai sus a fost stabilit diagnosticul de: SCID, probabil prin deficit de PNP (autosomal recesiv), confirmat ulterior prin dozarea activității PNP care s-a dovedit a fi extrem de scăzută.

În plan de tratament a fost recomandată izolare, administrare de IGIV în tandem cu profilaxie antimicrobiană (aciclovir, cotrimoxazol, fluconazole) cu o tipare HLA pentru găsirea unui donator compatibil pentru transplantul de măduvă osoasă.

## Discuții

Imunodeficiența combinată severă se prezintă printr-o funcție anormală a celulelor T și B încă de la naștere. Sunt cele mai severe forme ale erorilor înnăscute de imunitate, iar în lipsa unui tratament curativ prin transplant de măduvă osoasă sau înlocuire



enzimatică, decesul are loc de obicei în primii 2 ani de viață [1,2]. Atât funcțiile celulelor T, cât și cele B sunt perturbate sau absente, întrucât acestea se află într-o corelare directă, funcționarea normală a limfocitelor B fiind influențată de anomaliile de funcție sau număr ale limfocitelor T (celulele B necesită semnale de la celulele T pentru a produce anticorpi corespunzători). Limfocitele Natural Killer (NK) se dezvoltă separat de celulele T și B și pot oferi un grad de protecție persoanelor cu disfuncție a precedentelor [4,5].

La examenul obiectiv, acești pacienți prezintă tesuturi limfoide absente, iar în examinările de laborator: agamaglobulinemie, limfopenie [1,2,5].

Tratamentul e bazat pe principii generale ca izolare și obligatoriu transfuzia de preparate sangvine doar iradiate. Profilaxia infecțiilor se face prin administrarea de imunoglobulină intravenoasă și profilaxie antimicrobiană (antibiotic, antiviral, antifungic). În prezent acești pacienți beneficiază și de metode curative, fiind utilizat transplantul de măsovă osoasă sau cellule stem și tratamentul genetic [1-4].

### **Bibliografie**

1. Fischer, A. "Severe combined immunodeficiencies (SCID)." *Clinical & Experimental Immunology* 122.2 (2000): 143-149.
2. Sponzilli, Ivonne, and Luigi D. Notarangelo. "Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management." *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 82.1 (2011): 5-13.
3. Currier, Robert, and Jennifer M. Puck. "SCID newborn screening: What we've learned." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147.2 (2021): 417-426.
4. Rosen FS. Severe combined immunodeficiency : A pediatric emergency. *J Pediatr* 1997; 130:324-25.
5. Behram RE, Kliegman RM, Jenson HB. In: *Nelson's Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2004.

# IMUNODEFICIENȚE PRIMARE PRIN DEFICIT DE ANTICORPI

## PRIMARY ANTIBODY DEFICIENCY

Farkas Oana<sup>1</sup>, Alexis Cochino<sup>1,2</sup>

1. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,
2. UMF „Carol Davila”, București, România

### Introducere

Deficiențele primare de anticorpi reprezintă cele mai frecvente tipuri de imunodeficiențe primare. Ele reprezintă un grup heterogen caracterizate prin diferite grade de afectare a producției de anticorpi care rezultă dintr-un defect al diferențierii celulelor B la diferite stadii. În absența unui diagnostic precoce și a unui management adecvat, deficitul primar de anticorpi poate duce la morbiditate gravă și deces precoce. Pot apărea multe complicații, atât infecțioase, cât și neinfecțioase [1].

Clinic acești pacienți prezintă infecții frecvente, profunde, recurente cu debut preponderent după 6 luni, odată cu epuizarea protecției pasive materne. Cea mai frecventă localizarea a infecțiilor sunt căile respiratorii manifestându-se prin pneumonie, traheobronșită, bronșită, otită, sinuzită. Din partea tractului gastrointestinal predomină manifestări de tip enterita, duodenita, dar nu sunt excluse și alte localizări ca SNC (encefalită, meningită), sistemul osteoarticular (osteomielită) [2,3].

Infecțiile sunt produse preponderant de germeni extracelulari, piogeni (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), enterovirusuri, *H. pylori*, *Giardia* [4].

Examenul clinic al acestor pacienți pune în evidență amigdale atrofile/hipotrofile, ganglioni limfatici nepalpabili, hipotrofie ponderala, artrita ș.a.

Examenul paraclinic relevă o hemoleucogramă normală sau cu o neutropenie. Modificări pot fi observate în imunograma: IgA scăzut, IgG scăzut, IgM crescut, normal, scăzut, dar nu trebuie exista forme cu IgM, IgG, IgA normale [1,2]. Există

situații particulare când în imunogramă cantitatea de imunoglobuline poate fi normală, dar din păcate nici așa indici nu pot exclude o imunodeficiență, întrucât poate fi vorba de deficite ale subclaselor IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) sau deficite specifice de anticorpi. O altă metodă de diagnostic, care nu trebuie ignorată în algoritmul de abordare a imunodeficiențelor este flowcitometrie, acolo unde în cazul deficitelor de anticorpi poate fi înregistrat un număr scăzut/normal de limfocite B [1-5].

După cum a fost menționat mai sus infecțiile cu diferită localizare sunt una din principale manifestări ale imunodeficiențelor prin deficit de anticorpi, respective investigațiile imagistice sunt la ordinea de zi în cazul acestor pacienți. Sunt pe larg utilizate, când sunt indicații, radiografia și computer tomografia, pentru diagnosticul pneumoniei lobare, bronhopneumoniei, bronșectaziilor sau voalare sinusurilor în sinuzite. În cazul pacienților peste 5 ani este necesară monitorizarea funcției respiratorii prin probe funcționale [4,5].

Imunodeficiențele prin deficit de anticorpi aduc cu sine o multitudine de complicații, întâietate având cele infecțioase, unde din cauza infecțiilor respiratoria frecvente și severitatea acestora e posibilă pierderea de parenchim pulmonar, bronșectazii sau disfuncție ventilatorie restrictive. Acestea duc în timp la o insuficiență respiratorie cronică care aduce după sine afectare cardiac prin cord pulmonar. Alte complicații infecțioase sunt: sinuzita cronică, otomastoidita, meningita otogenă, meningo-encefalite cu enterovirusuri (nu întotdeauna legate de nivelul de IgG) [7].

În imunodeficiențele primare prin deficit de anticorpi, din cauza stopării la un anumit nivel formarea limfocitului B, rezultă limfocitele B imature, care sunt producătoare de autoanticorpi care condiționează maladiile autoimune, în special citopenii, artrite asemănătoare Artritei idiopatice juvenile și tiroidită Hashimoto [1-3].

Tratamentul acestor entități, ca și în cazul tuturor imunodeficiențelor primare este complex și necesită implicarea echipei multidisciplinare. De primă intenție este tratamentul substitutiv cu imunoglobuline intravenoase, care se efectuează la fiecare 3-

4 săptămâni, doza acesteia variind în funcție de Ig înainte de următoarea perfuzie, numărul, felul și severitatea infecțiilor, creșterea și dezvoltarea copilului. Pentru prevenirea infecțiilor se utilizează și profilaxie antibiotică [6].

### **Forme speciale de IDP cu deficit de anticorpi**

Deficitul selectiv de IgA reprezintă cel mai frecvent tip de imunodeficiență prin deficit de anticorpi (1:400 - 1:800). Per general acești pacienți sunt asimptomatici, fiind descoperiți întâmplător. Conform studiilor se consideră că cei simptomatici ar asocia și alte defecte, mai frecvent deficit de subtipuri IgG. Din posibilele manifestări fac parte infecțiile acute de căi respiratorii superioare și inferioare, enterite, infecții genitourinare, boli autoimune, asociere frecventă cu celiachia [8].

În examinările paraclinice IgG și IgM sunt normale, inclusiv anticorpi vaccinali, fiind depistat doar un deficit de IgA mai mic de 0.07 g/l. Se consideră că deficitul selectiv de IgA, mai ales cel asociat cu deficit de subunități IgG în timp să evolueze spre imunodeficiență comună variabilă [3-5,8].

Chiar dacă se prezintă ca o imunodeficiență asimptomatică, acești pacienți sunt în grupul de risc pentru posibile reacții transfuzionale (prin anticorpi anti IgA de tip IgE).

Agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton) reprezintă o deficiență rară de anticorpi cauzate de defecte în dezvoltarea celulelor B și caracterizate prin număr scăzut sau absent de celule B, hipogammaglobulinemie marcată și susceptibilitate crescută la infecții, debutul manifestărilor clinice e de obicei după 6-9 luni. În cazul acestor pacienți este foarte importantă anamneza eredocolaterală, unde se găsesc probleme asemănătoare la unchii, nepoții și verișorii pe linie maternă [8].

Manifestarea de bază este reprezentată de infecții recurente cu pneumococ, H.influenzae, Giardia. La examenul obiectiv se pun în evidență amigdale hipo/atrofice și ganglioni limfatici nepalpabili.

Paraclinic, în imunogramă se înregistrează nivele IgG, IgA, IgM, IgE cu >2SD sub valorile normale și un număr scăzut de limfocite B (CD19) în imunofenotiparea

limfocitară. Diagnosticul definitiv se stabilește prin metode molecular-genetice prin depistarea defectului în gena Btk (Bruton tyrosine kinase) [1,2].

Hiper-IgM a fost folosit pentru a descrie un grup de imunodeficiențe caracterizate prin afectarea recombinării cu comutare de clasă cu niveluri caracteristice crescute de IgM și niveluri scăzute de izotipuri IgG, IgA și IgE. Acestea pot fi determinate X-linkat sau autosomal recesiv.

Manifestările clinice în cazul acestui grup sunt comune tuturor imunodeficiențelor prin deficit de anticorpi, doar că din cauza asocierii defectelor limfocitelor T acești pacienți prezintă risc majorat pentru malignități și boli autoimune. În plan de tratament substituția cu imunoglobuline intravenoase sau subcutane este suficientă în majoritatea cazurilor [3,4].

Imunodeficiența comună variabilă este cea mai frecventă imunodeficiență primară care necesită atenție medicală și tratament. Debut manifestărilor este la 15-35 de ani prin infecții sinopulmonare cu patogeni obișnuiți, cu un risc crescut pentru malignități și patologii autoimune. Acești pacienți prezintă nivel scăzut de anticorpi vaccinali, iar în imunogramă un nivel scăzut de IgG și isohemaglutinine, cu nivele variabile de IgM și IgA. Limfocitele B sunt normale fenotipic (în majoritatea cazurilor). Tratamentul utilizat în imunodeficiența comună variabilă este substituția cu imunoglobuline și antibioticoterapie profilactică [6].

Hipogamaglobulinemia tranzitorie a primei copilării, o altă entitate a imunodeficiențelor prin deficit de anticorpi care se caracterizează prin maturare tardivă a producției de IgG la sugarul > 6 luni cu o IgG extrem de scăzută (>2 DS sub medie) și IgA, IgM normale sau scăzute. În general acești pacienți prezintă răspuns bun la vaccinare. Clinic se caracterizează prin infecții medii, rar severe, cu risc crescut de otită și sinuzită. Management se întreprinde în cazul pacienților simptomatic, prin amânarea intrării în colectivitate și antibiotic profilactic, imunoglobulină intravenoasă pe scurt timp, majoritatea pacienților recuperându-se la ~ 2-4 ani [1-4].

## **Concluzie**

Recunoașterea și diagnosticul precis al formelor mai ușoare de deficit de anticorpi sunt, de asemenea, de mare importanță. Majoritatea acestor pacienți vor beneficia de terapie cu antibiotice precoce și agresivă. Unii pacienți necesită prevenție cu profilaxie cu antibiotice sau înlocuire cu imunoglobuline, care pot întrerupe ciclul infecției recurente, ducând adesea la o calitate a vieții mult îmbunătățită.

## **Bibliografie**

1. Durandy, Anne, Sven Kracker, and Alain Fischer. "Primary antibody deficiencies." *Nature Reviews Immunology* 13.7 (2013): 519-533.
2. Fried, Ari J., and Francisco A. Bonilla. "Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections." *Clinical microbiology reviews* 22.3 (2009): 396-414.
3. Wood, P., et al. "Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review." *Clinical & Experimental Immunology* 149.3 (2007): 410-423.
4. Chapel, H. M. "Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies." *BMJ: British Medical Journal* 308.6928 (1994): 581.
5. Seymour, B., J. Miles, and M. Haeney. "Primary antibody deficiency and diagnostic delay." *Journal of clinical pathology* 58.5 (2005): 546-547.
6. Gardulf, Ann. "Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies." *BioDrugs* 21.2 (2007): 105-116.
7. Schussler, Edith, Mary B. Beasley, and Paul J. Maglione. "Lung disease in primary antibody deficiencies." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4.6 (2016): 1039-1052.
8. Van Der Burg, Mirjam, et al. "New frontiers of primary antibody deficiencies." *Cellular and Molecular Life Sciences* 69.1 (2012): 59-73.

# UTILIZAREA IMUNOGLOBULINELOR ÎN PEDIATRIE

## THE USE OF IMMUNOGLOBULINS IN PEDIATRICS

**Ioan Gherghina,**

Prof. Dr. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,  
UMF „Carol Davila”, București, România

### **Rezumat**

Imunoglobulina intravenoasă (IGIV) este un preparat terapeutic constituit preponderent din IgG, obținut din plasma de la câteva mii de donatori sănătoși. De mai bine de 20 de ani, IVIG este utilizată în tratamentul imunodeficiențelor primare și secundare, ulterior fiind introdusă în tratamentul multor boli autoimune și inflamatorii. IGIV se considerată în general o terapie sigură, cele mai multe dintre reacțiile adverse fiind ușoare și tranzitorii.

### **Summary**

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a therapeutic formula mainly composed of IgG, obtained from the plasma of several thousand healthy donors. For more than 20 years, IVIG has been used in the treatment of primary and secondary immunodeficiencies, later being introduced in the treatment of many autoimmune and inflammatory diseases. IVIG is generally considered a safe therapy, with most side effects being mild and transient.

### **Introducere**

Istoricul tratamentului cu imunoglobuline intravenoase (IGIV) își are începutul în anul 1980, în Europa, fiind utilizate ca tratament de substituție în bolile cu deficit de anticorpi, ulterior fiind admise și ca tratament imunomodulator [1-3].

Obținerea IGIV se face din plasma umană recoltată de la 3000-10000 de donatori sănătoși (cel puțin 1000 de donatori). În marea majoritate aceștia sunt din zona Europei Centrale, ceea ce este un avantaj în cazul pacienților europeni, pentru că preparatul conține anticorpi împotriva germenilor endemici din zona respectivă [4,5]. Acest preparat este distribuit în flacoane, conținutul flaconului fiind reprezentat de IgG policlonal, care în 98% reprezintă IgG nemodificată, monomerică și o foarte mică cantitate de produși de degradare, IgG dimeric și polimeric și urme de IgA (conținutul maxim admis este de 140 micrograme/ml) și IgM [4-6].

### **Indicațiile tratamentului cu IGIV**

Indicațiile de utilizare a preparatului sunt multiple, dar primordial sunt utilizate cu scop substitutiv. Indicat în imunodeficiențele primare sau secundare (dobândite), cu nivel scăzut al anticorpilor, acestea cresc nivelul seric al Ig-ilor până la concentrația serică care realizează profilaxia infecțiilor recurente, manifestare clinică majoră la această categorie de imunodeficiențe [7,8].

O altă indicație este tratamentul imunomodulator, unde se includ un spectru mai larg de dereglări imune. Mecanismul de acțiune în efectul imunomodulator se bazează pe blocare receptorilor Fc pe fagocite, inhibarea formării depozitelor de complement, modularea producerii de citokine, creșterea activității de supresor, reglarea complementului, reglarea rețelei idiotipice (producerea de anticorpi anti-idiotip care neutralizează și reduc autoanticorpii idiotip circulanți și interacționează cu celulele B), catabolismul accelerat al Ig la concentrații mari (reduce titrurile de autoanticorpi cu rol în patogenia bolilor autoimune) [7-9].

Administrarea IGIV în imunodeficiențe, necesită profesionalism, prudență și cunoașterea criteriilor de eficacitate, pentru a aprecia corectitudinea utilizării acesteea.

Eficiența este monitorizată prin determinarea nivelului IgG înaintea perfuziei următoare, care ar fi necesar să fie peste 5-6 g/L (500–600 mg/dl) și peste 8 g/L (800 mg/dl) la pacienții cu bronșiectazii și nu în ultimul rând lipsa infecțiilor severe. Pentru



echilibrare și stabilitate a nivelului seric al IgG sunt necesare 3-6 luni. Dozarea IGIV în imunodeficiențe include o doză inițială de 0.4 – 0.8 g/kg și cu scop de întreținere 0.2-0.8 g/kg la 3-4 săptămâni. Această variabilitate a dozei depinde de elementele biologice și starea clinică a pacientului [8].

Indicațiile în bolile autoimune sunt destul de numeroase, incluzând: pacienții cu purpură trombocitopenică imună cu risc de sângerare și preoperator, anemia hemolitică autoimună, sindromul Guillain Barre și alte poliradiculonevrite, neuropatia motorie multifocală, dermatomiozita și polimiozite, lupusul eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic, boala Kawasaki, alte vasculite autoimune, ș.a. Doza utilizată în cazul bolilor autoimune este inițial de 2 g/kg în 1-5 doze zilnice, apoi întreținere 2 g/kg la 1-2 luni. Eficiența este demonstrată de scăderea markerilor serici și ameliorarea semnelor și simptomelor [10,11].

Chiar dacă actual multe infecții severe (rujeolă, rubeola, hepatita A, varicela în trimestrul III de sarcină) sunt evitate datorită vaccinării, anterior sau în cazul celor nevaccinați se apelează la IGIV pentru profilaxie care trebuie să fie cât mai repede după expunere (< 72 h) [12].

Eficiența IGIV depinde nu doar de doza administrată, dar și de o serie de reguli și condiții ca: aceasta să fie la temperatura corpului, se evită agitarea și formarea de spumă, se perfuzează numai soluțiile clare, hidratare adecvată a pacientului înaintea perfuziei, evitarea diureticilor de ansă, respectarea vitezei de perfuzie conform prospectului și monitorizare pe parcursul perfuziei și 20 min după [7].

### **Reacțiile adverse ale administrării de IGIV**

Reacțiile adverse la administrarea imunoglobulinei intravenoase sunt destul de frecvente, dar din fericire sunt ușoare, manifestate prin febră, frisoane, cefalee, amețeli, vome, artralgiile, dureri toracice și hipotensiune arterială [13]. Într-un procent mai mic, dar nu sunt excluse reacțiile adverse severe, de tip: reacții de hipersensibilitate (în

special la cei cu deficit selectiv IgA si anticorpi anti IgA), injurie renală acută cu necroza tubulară acută, edem pulmonar acut necardiogen, sindromul meningitei aseptice reversibile (raportata la câteva ore până la 2 zile după IGIV, LCR cu pleiocitoză și proteinorahie, remisiune în câteva zile fără sechele după întreruperea tratamentului), anemia hemolitica (apare după doze mari de IGIV, hemoliza in special la grupele A, B si AB, preparatele de IGIV conțin Ac ai grupelor sanguine care se pot manifesta ca hemolizine , acoperind eritrocitele cu Ig) [13,14].

Aceste reacții adverse ar putea fi favorizate de: viteza prea mare de perfuzie, prima administrare de IGIV, schimbarea produsului de IGIV, interval de timp prea mare de ultima administrare, prezența de anticorpi antiIgA [13,14].

### **Concluzie**

IGIV este probabil cel mai important produs derivat din plasma umană datorită multitudinii de indicații pentru utilizare clinică. Profilul de siguranță al acesteia este bun, majoritatea efectelor adverse fiind imediate, ușoare și tranzitorii.

### **Bibliografie**

1. Berkman, Samuel A., Martin L. Lee, and Robert Peter Gale. "Clinical uses of intravenous immunoglobulins." *Annals of internal medicine* 112.4 (1990): 278-292.
2. Orbach, Hedi, et al. "Intravenous immunoglobulin." *Clinical reviews in allergy & immunology* 29.3 (2005): 173-184.
3. STIEHM, E. RICHARD, et al. "Intravenous immunoglobulins as therapeutic agents." *Annals of internal medicine* 107.3 (1987): 367-382.
4. Bayry, Jagadeesh, et al. "Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era?." *Trends in pharmacological sciences* 25.6 (2004): 306-310.
5. Ochsenbein, Adrian F., et al. "Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies." *Science* 286.5447 (1999): 2156-2159.

6. Kazatchkine, Michel D., and Srinivasa V. Kaveri. "Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin." *New England Journal of Medicine* 345.10 (2001): 747-755.
7. Lemieux, Réal, Renée Bazin, and Sonia Néron. "Therapeutic intravenous immunoglobulins." *Molecular immunology* 42.7 (2005): 839-848.
8. Kaveri, S. V., et al. "Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy." *Clinical & Experimental Immunology* 164. Supplement\_2 (2011): 2-5.
9. Baerenwaldt, Anne, Markus Biburger, and Falk Nimmerjahn. "Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins." *Expert review of clinical immunology* 6.3 (2010): 425-434.
10. Bayry, J., et al. "Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases." *Transfusion Clinique et Biologique* 10.3 (2003): 165-169.
11. Arnon, Yoav, Yehuda Shoenfeld, and Howard Amital. "Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diseases." *Autoimmunity* 42.6 (2009): 553-560.
12. Nobre, Fernanda Aimée, et al. "Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study." *BMC immunology* 15.1 (2014): 1-7
13. Misbah, Siraj A., and Helen M. Chapel. "Adverse effects of intravenous immunoglobulin." *Drug Safety* 9.4 (1993): 254-262.
14. Katz, Uriel, et al. "Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy." *Autoimmunity reviews* 6.4 (2007): 257-259.

# **SINDROMUL HIPER IGE (SAU CUM ABORDAM IGE CRESCUT) HYPER IGE SYNDROME (OR HOW TO APPROACH INCREASED IGE)**

**Farkas Oana<sup>1</sup>, Alexis Cochino<sup>1,2</sup>**

1. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,

2. UMF „Carol Davila”, București, România

## **Rezumat**

Imunoglobulina E este Ig cu cel mai mic titru plasmatic, aceasta poate declanșa răspuns de tip reagic. Valorile crescute ale acesteia fiind provocate de infecții parazitare, fungice, virale, atopie sau boli alergice, dereglări ale sistemului imun (HIES AD/AR)[1-3]

Atopia reprezintă predispoziția de a produce anticorpi de tip IgE la antigene comune din mediu. Acești pacienți au tendința către reacții de hipersensibilitate, condiționată genetic, influențată de factori de mediu

Cauze frecvente ale IgE crescut:

- Boli alergice
  - Dermatita atopică, alergii medicamentoase, urticarie alergică
  - rinită alergică, astm alergic
- Boli parazitare
  - Echinococcus granulosus/multilocularis, schistosoma, ascaris lumbricoides, ancylostoma caninum, toxocara canis/cati
- Boli infecțioase
  - TBC, Lepra, HIV, EBV, CMV, Aspergiloza bronhopulmonară, Candidoza
- Afecțiuni imunologice
  - Sindromul HiperIgE
  - Sindromul Wiskott Aldrich
  - Sindromul DiGeorge atipic complet
  - Sindromul Nezelof, Sindromul Netherton

- Sindromul Omenn, IPEX
  - Boli inflamatorii
- Boala Kawasaki, Poliarterita nodoasa, Poliangeita Churg – Strauss
  - Neoplazii
- Mielom IgE, Limfom Hodgkin
  - Fumatori
  - Fibroza Chistica, Sindromul nefrotic, Transplant de MOH, GvHD, Pemfigoid bulos
  - Reacții medicamentoase (Aztreonam, penicillin G)

Sindrom hiper IgE (HIES) este o forma rara de IDP detreminată genetic, cu transmitere AD (STAT3)/AR (DOCK8). Clinic se manifestă prin dermatita cronica, infectii stafilococice recurente cutanate, infectii pulmonare, articulare, stomatologice. Paraclinic se prezintă prin IgE mult crescut; eozinofilie. Cel mai des acești pacienți au colonizare pulmonara cu *Aspergillus*, *Pseudomonas* și risc crescut de malignitati (limfom).

Hiper IgE cu transmitere autosomal dominantă este întâlnit mai frecvent, acești pacienți prezentând infectii respiratorii, cutanate, ORL, la nivelul plămânilor cu formare de cavitati (pneumatocele), candidiaza mucocutanata (bucala, vaginala, onicomicoza), facies particular, hiperextensie member, anomalii dentitie primara și fracturi recurente la traume minore.

Forma autosomal recesivă apare în familii consangvine, manifestată clinic prin eczema, abcese cutanate, infectii respiratoria, candidiaza si alte infectii fungice, infectii virale severe, recurente (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*, *Molluscum contagiosum*), manifestari alergice (cu trigger alimentar), anemie hemolitica autoimuna (AHAI), vasculita, complicatii neurologice (encefalita), fara anomalii de tesut conjunctiv.

Paraclinic în cazurile de sindrom hiper IgE se înregistrează nivel crescut IgE, eozinofilie (nivel mai înalt în cazurile autosomal recesive în comparație cu cele autosomal dominante), leucocitoza în AD-HIES, neutropenie (uneori). În imunogramă IgA, IgG, IgM pot fi normale/scazute. În particular în AR-HIES poate fi scadere importanta nr Lf T, IgM scazută, raspuns vaccinal specific inefficient.

În plan de tratament în cazul acestor pacienți se utilizează profilaxie cu TMP/SMX pentru infecții respiratorii +/- antistafilococ pentru infecții cutanate. În plus tratamentul infecțiilor (cutanate, respiratorii) trebuie să fie prompt, inclusiv tratamentul colonizărilor cu *Pseudomonas aeruginosa* / *Aspergillus*, tratamentul candidiazei, tratament de substituție cu Ig iv/sc. Toate cele menționate au scopul de eradicare a infecțiilor și creșterea calității vieții, unicul tratament curative fiind transplantul de măduvă hematogenă (AR-HIES – risc crescut de complicații).

## **Bibliografie**

1. Minegishi, Yoshiyuki. "Hyper-IgE syndrome." *Current opinion in immunology* 21.5 (2009): 487-492.
2. Freeman, Alexandra F., Steven M. Holland. "The hyper-IgE syndromes." *Immunology and allergy clinics of North America* 28.2 (2008): 277-291.
3. Sowerwine, Kathryn J., Steven M. Holland, A. F. Freeman. "Hyper-IgE syndrome update." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1250.1 (2012): 25-32.
4. Freeman, Alexandra F., and Steven M. Holland. "Clinical manifestations of hyper IgE syndromes." *Disease markers* 29.3-4 (2010): 123-130.
5. Heimall, Jennifer, Alexandra Freeman, Steven M. Holland. "Pathogenesis of hyper IgE syndrome." *Clinical reviews in allergy & immunology* 38.1 (2010): 32-38.
6. Freeman, Alexandra F., and Steven M. Holland. "Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes." *Pediatric research* 65.7 (2009): 32-37.

# VACCINAREA LA PERSOANELE IMUNODEPRIMATE

## VACCINATION OF IMMUNOCOMPROMISED PERSONS

**Ioan Gherghina<sup>1,2</sup>, Alexis Cochino<sup>1,2</sup>, Alexandra Enache<sup>1</sup>**

1. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,
2. UMF „Carol Davila”, București, România

### **Rezumat**

Persoanele imunodeprimate, fie primar sau secundar prezintă adesea un risc crescut de infecții pe care le pot manifesta mai sever și mai complicat. Prevenirea infecțiilor este o componentă cheie a managementului acestora și un determinant important al rezultatelor clinice. Vaccinarea rămâne o strategie preventivă cheie și actual există linii directoare clare pentru vaccinarea persoanelor imunodeprimate și a contactilor apropiați.

### **Summary**

People who are immunosuppressed, either primary or secondary, are often at increased risk of infections that can be more severe and complicated. Prevention of infections is a key component of their management and an important determinant of clinical outcomes. Vaccination remains a key preventive strategy and there are currently clear guidelines for vaccination of immunocompromised individuals and close contacts.

### **Introducere**

Persoanele imunodeprimate (imunocompromise sau imunodeficiente) se caracterizează prin afectarea calitativă sau cantitativă ale unui sau mai multor elemente ale sistemului imun. Aceste stări pot fi clasificate ca primare sau secundare [7,8].

Imunodeficiențele primare sunt în general moștenite și includ afecțiuni determinate de peste 400 de mutații cunoscute până în prezent (exemple: agamaglobulinemia X-linkată, sindromul Wiskott Aldrich, boala granulomatoasă cronică). Imunodeficiențele secundare sunt dobândite fiind determinate de unele boli

sau terapia administrată . Exemple de imunodeficiență secundară includ asplenia dobândită; boli infecțioase – HIV, gripă, rujeolă, varicelă; prematuritatea, malnutriția; boli inflamatorii cronice;corticoterapia,chimioterapia și tratamentul imunosupresor [1-4]

Determinarea imunodeficiențelor este extrem de importantă, întrucât unele boli care pot fi prevenite prin vaccinuri se pot manifesta prin forme severe, chiar deces la pacienții imunodeprimați. Prin urmare, anumite vaccinuri (de exemplu, vaccin antigripal inactivat, vaccinuri pneumococice) sunt recomandate în mod specific [5-7]. În cazul vaccinurilor vii este necesară precauție, acestea fiind amânate până la ameliorarea stării sistemului imun în unele cauze secundare sau excluse din lista vaccinurilor de efectuat în unele cazuri de imunodeficiențe primare pentru a evita creșterea neînhibată a virusului sau bacteriilor vii atenuate [5].

Aceste momente pot fi depășite prin evaluarea pacientului imunodeprimat înaintea administrării vaccinurilor. Astfel este necesar de monitorizat vârsta și greutatea (cu atenționare pentru nou-născutul înainte de termen), istoricul de alergii, bilanțul vaccinal cu completarea schemei de vaccinare pentru pneumococ, hepatita A (sau IgG), VZV (sau IgG), evaluarea unor posibile vaccinuri administrate în ultimele 4 săptămâni și nu în ultimul rând obținerea consimțământului informat asupra riscului bolii, beneficiilor vaccinării și a reacțiilor adverse posibile [1].

Pe lângă monitorizarea și chestionarea pacientului/părintelui imunodeprimat, exista situații când anumite vaccinuri contraindicate la imunodeprimați sunt administrate persoanelor din anturaj și pot reprezenta un risc. Asta se poate întâmpla în vaccinarea antigripală cu vaccin viu atenuat a membrilor familiei, trebuie evitat contactul 7 zile de la momentul vaccinării cu persoana imunodeprimată. În cazul vaccinării unui sugar cu vaccin rotaviral trebuie evitat contactului persoanei imunodeficiente cu scutecele/materiile fecale sugarului. La administrarea unui vaccin varicelic va fi evitat contactul cu persoanele imunosupresate doar dacă apar elemente eruptive [1].



### **Situații particulare (în funcție de boală)**

Sub cupola stărilor imunodeficitare sunt incluse multe entități și pe lângă caracteristicile de grup în privința vaccinării există și situații particulare. În cazul pacienților pediatrici cu boli reumatologice vaccinurile inactivate pot fi administrate în tratament cu glucocorticoizi, DMARD și sau anti TNF conform ghidurilor naționale. La pacienții care primesc glucocorticoizi în doză mare, au tratament cu rituximab sau anti-TNF se recomandă dozarea anticorpilor specifici. Amânarea vaccinării cu vaccinuri vii atenuate la pacienții cu doze mari de DMARD, glucocorticoizi sau terapie biologică, totuși decizia este individuală în funcție de riscul infecțios [2]. Înainte de inițierea tratamentului imunosupresor se recomandă evaluarea statusului infecțios pentru VZV (infecție/vaccinare). Vaccinul antitetanic poate fi administrat la pacienții cu AIJ sau LES conform ghidurilor naționale. Se recomandă vaccinare antigripală anuală (cu virus inactivat) [2].

Vaccinarea după administrarea de IgIV sau produse sangvine trebuie amânată pentru vaccinul antirujeolic și împotriva varicelei, dar pot fi administrate chiar și concomitent și fără a fi necesară o temporizare înainte sau după administrarea preparatelor de imunoglobulină sau a produselor sanguine: vaccinuri inactivate, vaccinuri vii orale – rotavirus, vaccinuri vii intranazale – vaccin antigripal viu atenuat, BCG, vaccinul pentru febra galbenă [3].

Luând în considerație situația pandemică din ultimii ani, vaccinul anti-COVID-19 reprezintă o bună metodă de profilaxie a formelor severe. Vaccinarea persoanelor imunocompromise a fost discutată în nenumărate rânduri, dar deja există studii care arată ca acestea sunt inofensive pentru aceste persoane, rămâne de discutat nivelul seroconversiei postvaccin care în cazul unora poate fi minim. Organizațiile internaționale vin cu îndemn de a vaccina grupele de risc, preponderent cei pe tratament chimioterapic, persoane transplantate în antecedente și curent primesc imunosupresoare, transplant de celule stem în urmă cu până la 2 ani, imunodeficiențe moderată-severă (ex

– Sdr. DiGeorge, Sdr. Wiskott Aldrich), infecție HIV severă/netratată, tratament cu doză mare de glucocorticoizi sau alte medicamente imunosupresoare. Aceste grupuri de risc pot face infecția mai severă/prelungită, iar răspunsul vaccinal ar putea fi mai mic față de populația generală [4].

## **Concluzie**

Este extrem de importantă înțelegerea principiilor și strategiilor de imunizare în cazul persoanelor imunocompromise pentru a maximiza protecția împotriva bolilor care pot fi prevenite.

## **Bibliografie**

1. Ghidul prin Ordin al MS „Recomandări de vaccinare a pacienților cu imunodeficiențe de diverse cauze - Prof dr. Doina Azoicăi, Conf. dr. Amanda Rădulescu, Conf. dr. Daniela Pițigoi, dr. Florin Popovici, 2021, România
2. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulfraat NM; EULAR. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1704-12. doi: 10.1136/ard.2011.150193. Epub 2011 Aug 3.
3. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-11-blood-products-human-immune-globulin-timing-immunization.html#shr-pg0>
4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>
5. Kroger, Andrew T., et al. "General recommendations on immunization; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." (2011).
6. Foster, Stephan L., Christopher T. Short, and Lauren B. Angelo. "Vaccination of patients with altered immunocompetence." *Journal of the American Pharmacists Association* 53.4 (2013): 438-440.
7. Rubin L, Levin M, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44- 100. DOI: 10.1093/cid/cit684 2.
8. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(4):91-92.

**SINDROAME DE AFECTARE RESPIRATORIE LA COPILUL CU  
IMUNODEFICIENȚE PRIMARE  
RESPIRATORY SYNDROMES IN CHILDREN WITH PRIMARY  
IMMUNODEFICIENCY**

**Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinschii**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

**Summary**

**Aim:** evaluation of respiratory syndromes found in children with primary immunodeficiencies.

**Methods:** in the study, were evaluated 14 children with primary immunodeficiencies, diagnosed in the Pneumology Clinic of IMSP Mother and Child Institute. The patients in the study were divided according to the type of PID. The patients were evaluated by methods: determination of serum Ig, determination of cellular immunity, imaging examination of the chest by Rx or CT.

**Results.** Of 14 patients evaluated in study, 46.8% were diagnosed with primary immunodeficiencies due to antibody deficiency, and 53.2% presented with combined primary immunodeficiencies (PID). Pulmonary infections, especially pneumonia, were the most common clinical manifestations in all patients with PID. Until the establishment of the diagnosis all patients (100%) present at least one episode of pneumonia, the number of episodes being directly proportional to the age of the diagnosed.

**Conclusion:** Complications of respiratory system diseases are frequent in primary immunodeficiencies in children, PID due to antibody deficiency being mainly associated with irreversible bronchopulmonary processes, with severe evolution.

## **Introduction.**

Primary immunodeficiencies (PIDs) represent a group of genetic diseases characterized by quantitatively and/or qualitatively defects of different components of the innate and adaptive immune system [11,13]. The number of PIDs has grown exponentially with the advancement of genetic diagnostic methods. Nowadays more than 350 entities divided into 8 groups have been described, antibody deficiencies being the most common, comprising approximately 70-75% of the number of IDPs [1,2,8].

PIDs manifest as a broad spectrum of clinical manifestations, including increased susceptibility to infections, autoimmune processes, and malignancies.

Recurrent infections of the upper and/or lower respiratory tract are often the first and most frequent manifestation in the clinical picture of primary immunodeficiencies, especially in IDP with humoral involvement (CVID, XLA, HIgM, selective IgA deficiency). The recurrence and severity of these infections lead to complications in the respiratory system such as: bronchiectasis, mucus plug formation, fibrotic changes, emphysema, abscess, empyema, and pulmonary destructive processes [3-7]. In this context, any child with recurrent respiratory infections with severe evolution that are difficult to respond to treatment should be analyzed as a possible patient with IDP [12]. Because respiratory impairment is a significant cause of morbidity and the leading cause of mortality (30–65%) in both children and adults with IDP, early diagnosis and appropriate therapy can ameliorate or at least slow the progression of these complications.

**Aim:** evaluation of respiratory syndromes found in children with primary immunodeficiencies.

**Methods.** In the study, were evaluated 14 children with primary immunodeficiencies, diagnosed in the Pneumology Clinic of IMSP Mother and Child Institute. The patients in the study were divided according to the type of PID. The patients were evaluated by a complex of paraclinical methods: determination of serum

immunoglobulin values by the ELISA immunoenzymatic method, determination of cellular immunity, imaging examination of the chest and upper respiratory tract by radiography or CT.

**Results and discussions.** Of 14 patients evaluated in study, 46.8% were diagnosed with primary immunodeficiencies due to antibody deficiency, and 53.2% presented with combined primary immunodeficiencies. Following the evaluation of the immunological profile, in the group of children with PID due to antibody deficiency, the average concentration of serum immunoglobulins was considerably reduced, and in the case of patients with combined IDP, the serum level of immunoglobulins was at values comparable to age norms.

Pulmonary infections, especially pneumonia, were the most common clinical manifestations in all patients with PID. Until the establishment of the diagnosis all patients (100%) present at least one episode of pneumonia, the number of episodes being directly proportional to the age of the diagnosed.

Table 1. Frequency of pneumonia in studied patients according to PID entities

PID	Absolute number	Frequency
Combined PID	7	50%
CVID	1	7.1%
WAS	2	14.2%
HyperIgM	1	7.1%
XLA	3	21.4%

Pulmonary pathology was most frequently associated with some complications at the time of diagnosis [9]. Respiratory infections with various locations were not an

exception for the patients in our study, they went to the doctor because of severe infections (mainly pneumonia), complicated with acute processes (pulmonary destruction, empyema, confluent foci of pulmonary infiltration) or chronic pathologies upper and lower respiratory tract.

According to the results obtained, fibroatelectases and bronchiectasis are the most common complication recorded, they predominate in the group of patients with PID due to antibody deficiency. This phenomenon is explained by the importance of immunoglobulins in the protection of mucous membranes, especially the respiratory one, which is the most exposed to contact with pathogenic microorganisms. Similar data were also obtained in international studies, where the frequency of bronchiectasis varies between 37.6-75%, predominating in the group of humoral immunodeficiencies [3,6,9-10,12-15]. After analyzing a group of 65 patients, Membrilla-Mondragon et al. reported that the most common complications were bronchiectasis (15 patients,  $p=0.12$ ) and pulmonary fibrosis (3 cases,  $p=0.52$ ) [4].

B lymphocytes and immunoglobulins A, M, G play an active role in the protection of the mucosal barrier and in protection against ENT infections, their deficiency resulting in recurrent ENT infections (19-98%) [7,13], associated with subsequent chronicity. In the patients evaluated in the study, chronic ENT changes were recorded with predominance in the IDP group due to antibody deficiency - chronic otitis (33.3%) and chronic sinusitis (66.7%).

### **Conclusion.**

Complications of respiratory system diseases are frequent in primary immunodeficiencies in children, IDP due to antibody deficiency being mainly associated with irreversible bronchopulmonary processes, with severe evolution.

## Bibliography

1. Berger M., et al. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respiratory medicine*, 2017, 132: 181-188.
2. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front.Pediatr.*, 2014, 2:77.
3. Martínez M. D. M., et al. Neumopathies in patients with primary immunodeficiencies in treatment with intravenous gammaglobulin. *Revista Alergia México*, 2007, 54.1: 14-19.
4. Membrilla-Mondragon J., Staines-Boone A. T., Sánchez-Sánchez L. M. et al. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency (PI) *Gac Med Mex*. 2015,151:145-51
5. Mzid Y., et al. What is the role of chest imaging in primary immunodeficiency disorders? About twelve cases. 2018.
6. Owayed A., Al-Herz W. Sinopulmonary complications in subjects with primary immunodeficiency. *Respiratory care*, 2016, 61.8: 1067-1072.
7. Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Pentoś K. Disorders of humoral immunity in children with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections. In: *Current Trends in Immunity and Respiratory Infections*. Springer, Cham, 2018. p. 99-106.
8. Picard C., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38: 96–128
9. Reisi M., et al. Evaluation of pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *European annals of allergy and clinical immunology*, 2017, 49.3: 122

10. Restrepo S. M., et al. Characterization of Respiratory Compromise in Patients Diagnosed with Primary Immunodeficiency in a Fourth Level Pediatrics Hospital in Bogota. In: D58. Lung Infection, Immunodeficiency. American Thoracic Society, 2020. p. A7180-A7180.
11. Schmidt R.E., Grimbacher B., Witte T., Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 (2017) 7–18
12. Soler-Palacín P., et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory research*, 2018, 19.1: 219.
13. Wood P., et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410
14. Yazdani R., et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2017, 27.4: 213-224.
15. Touw C. M., van de Ven A. A., de Jong P. A. et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, 21:793–805



# **MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA**

**Victoria Sacara**

Institute of Mother and Child, Chisinau, Moldova

## **Summary**

Primary immunodeficiency diseases (PID) are a heterogeneous group of inborn errors of immunity, the majority of which present in infancy and result in significant morbidity and mortality. In Institute of Mother and Child, in Laboratory of Molecular Human genetics research on primary immunodeficiency has been started in 2015. Medium TREC (6565.2354 for 100000 cells) and KREC (8173.212 for 100000 cells) concentrations for presumably healthy newborns from Moldova were counted. We developed our proprietary TREC/KREC assay for newborn screening. A detailed analysis of the clinical profiles, biochemical and molecular-genetic investigations and outcome of the 3 children diagnosed with WAS in our laboratory during the period 2016-2019 was performed. During selective screening we found 9 cases of DiGeorge type I Syndrome and one case of familial Mediterranean fever (NGS and Sanger confirmed).

Molecular diagnosis of PID helps in genetic counseling and to make therapeutic decisions including the need for a stem cell transplantation.

## **Rezumatul**

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt un grup eterogen de erori înnăscute ale imunității, dintre care majoritatea se manifestă în copilărie și duc la o morbiditate și mortalitate semnificativă. În cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, în Laboratorul de genetică moleculară umană, cercetările privind imunodeficiențele primare au început în anul 2015. Au fost cuantificate concentrațiile medii de TREC (6565.2354 pentru

100.000 de celule) și KREC (8173.212 pentru 100.000 de celule) pentru nou-născuții prezumtiv sănătoși din Republica Moldova. A fost dezvoltat un test propriu TREC/KREC pentru screening-ul nou-născuților. A fost efectuată o analiză detaliată a profilurilor clinice, investigațiilor biochimice și molecular-genetice, precum și prognosticul celor 3 copii diagnosticați în cadrul laboratorului cu sindromul Wiskott-Aldrich în perioada 2016-2019. În timpul screening-ului selectiv au fost identificați 9 pacienți cu sindromul DiGeorge tip I și un caz de febră mediteraneană familială (confirmate prin NGS și secvențierea Sanger). Diagnosticul molecular al IDP ajută la consilierea genetică și la luarea deciziilor terapeutice, inclusiv pentru necesitatea unui transplant de celule stem.

### **Introduction**

In 1990 was created in frame of the department for hereditary pathologies of the Scientific Research Institute of Mother and Child healthcare, First molecular genetics tests in Moldova (since 1992) were realized to detect mutations and analyze population aspects of the polymorphism of two genes determining monogenic pathologies – Duchenne muscular dystrophy (DMD) and hemophilia A and B, then phenylketonuria (PKU) and cystic fibrosis, spinal muscular atrophy [1]. In 1997, under the leadership of the professor Groppa St., the national program "Improvement of the medical genetic service in Republic of Moldova. 1998-2005" was elaborated and later approved by the Ministry of Health, The program contained main strategies of regionalization and optimization of the medical genetic service structure, including the objective of the deepening of the molecular genetic investigations. As an entity in frame of the National Center of Reproductive Health and Medical Genetics, the laboratory of Human Molecular Genetics (LHMG) appeared in 2009.[1]

The LHGM began engage in research on primary immunodeficiency in the project "Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice a

maladiilor imunodeficitare cu elaborarea procedeeelor inedite pentru imunoreabilitare, inclusiv remedii autohtone” (cond. Doc. hab. Andries Lucia) coloboration with Nicolai Testimitanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova since 2015. The importance of this research consists in description of essential aspects related to primary immunodeficiency, including classification, prevalence in Europe and other countries, clinical features of frequent PID, characterization of some genes whose mutations cause immunodeficiency diseases, and also introducing of modern methods and techniques to diagnose patients with PID in Rep. of Moldova.

### **Material and Methods**

*Molecular genetic methods.* The sample of genomic DNA received from 2.5 ml of venous blood taken from the participants of the research and placed into a test tube with citrate or K3 EDTA had been used for diagnostics and genotyping. Molecular genetic study had been held on basis of LMHG. The extraction of genomic DNA out of the nuclear cells had been performed via standard two stages method of phenol–chloroform extraction, method SALT-OUT and/or via use of Qiagen Genta Puregene Kit in accordance with the manufacturer’s guidelines.

In order to examine mutations on the WAS gene direct sequencing was performed on the ABI 3500 DX Genetic Analyzer (Applied Biosystems) for all 12 coding regions of the WAS gene. Data were analyzed using the bioinformatic software "Sequencing Analysis Software v6.0".

For pilot TREC/KREC screening, DNA was extracted from dried blood spots. Both reagents for TREC/KREC quantitation and DBS DNA extraction were donated by our colleagues from Novosibirsk, Russia. Multiplex polymerase chain reaction in "real time" mode for quantitative analysis of DNA molecules TREC and KREC was carried out on the RealTime PCR 7500 (Applied Biosystems, SUA). The number of T-cell receptor excision circle (TREC)/kappa-deleting recombination excision circle (KREC) copies were quantified by qPCR and were related to the albumin control gene.

## **Results and disruption**

Primary immune deficiency diseases (PIDDs) are rare, genetic disorders that impair the immune system. Without a functional immune response, people with PIDDs may be subject to chronic, debilitating infections, such as Epstein-Barr virus (EBV), which can increase the risk of developing cancer. Some PIDDs can be fatal. PIDDs may be diagnosed in infancy, childhood, or adulthood, depending on disease severity. There are more than 200 different forms of primary immune deficiency diseases (PIDDs). These rare genetic diseases may be chronic, debilitating, and costly.

Severe combined immunodeficiency (SCID) is one form of PID which is uniformly fatal without early, definitive therapy, and outcomes are significantly improved if infants are diagnosed and treated within the first few months of life. Screening for SCID using T cell receptor excision circle (TREC) analysis has been introduced in many countries worldwide. The utility of additional screening with kappa recombining excision circles (KREC) has also been described, enabling identification of infants with severe forms of PID manifested by T and B cell lymphopenia. Here, we review the early origins of newborn screening and the evolution of screening methodologies [2]. It has also been proposed to measure TREC concentration in combination with IL-7 level measurement, which should increase the screening specificity face to SCID [3].

A method for kappa recombining excision circles (KREC) quantification through PCR was proposed in 2007. KREC is formed during IGK locus rearrangement in the process of B-cells maturation, so its concentration level reflects the history of B-lymphocyte replication and can be used to track the process of restoring B-lymphocyte level after hematopoietic stem cell transplantation in patients with immunoglobulin deficiencies, such as CVID [4].

In 2011, it was demonstrated that measurement of KREC concentration allows detection of B-cell insufficiency in children by the example that KREC was absent in DNA isolated from dry blood spots of patients with Bruton agammaglobulinemia [5].

In 2015, Russia developed its own kit for the determination of TREC and KREC concentrations in the blood. Also, age norms for TREC and KREC content were established [6]

Due to collaboration with Russian scientists our laboratory start to utilized of TREC and KREC quantification for immune deficiencies research in Moldova. 75 newborns were analyzed during short pilot screening in 2017. Medium TREC (6565.2354 for 100000 cells) and KREC (8173.212 for 100000 cells) concentrations for presumably healthy newborns from Moldova were counted and they were compared with the concentrations reported by Deryabina in Russia (6419TREC and 1473 KREC for 100000 cells) Russia [7]. We also developed our proprietary TREC/KREC assay.

A detailed analysis of the clinical profiles, biochemical and molecular-genetic investigations and outcome of the 3 children diagnosed with WAS during the period 2016-2019 was performed [8].

Genetic analysis of WAS gene was performed in the first patient, and subsequently in the patient's mother. The direct sequencing analysis showed A-to-G transition at complementary nucleotide 274 (c.274-2 A>G), located in intron 2. Molecular analysis of the WAS gene performed in the patient's mother revealed no mutation. Thus, taking into consideration that family history analysis did not reveal the presence of relatives with clinical features of Wiskott-Aldrich syndrome, and DNA analysis of the patient's mother did not disclose any mutation, we can assume that the mutation found in the patient appeared de novo. The severe phenotype of the patient correlates with the presence of an aberrant protein [9].

In the second case, genetic analysis for the detection of a mutation of WAS gene showed a pathogenic mutation – c.391 G>A (p. E131K) in exon 3. Direct sequencing

performed in the patient's mother confirmed that she is a heterozygous carrier of the same mutation. Family history analysis revealed the presence of a family member (the maternal uncle) with clinical signs similar to Wiskott Aldrich syndrome, who died in childhood [9].

In the third case, molecular genetic analysis performed through Sanger sequencing of the WAS gene revealed two mutations – c.57 G>T (p. Q19H) in the first exon, and c.136 C>A (p. L46M) in the second exon. The presumed impact on the patient phenotype was investigated on The Ensembl Variant Effect Predictor and as a result, c.57 G>T (p. Q19H) mutation has a severe phenotypic effect, while the impact of c.136 C>A (p. L46M) mutation is moderate. Considering the patient's age, the WAS clinical score, the immunological picture and the data of the molecular genetic analysis we can suggest the presence of XLT [9].

DiGeorge syndrome, also known as 22q11.2 deletion syndrome or Velo-cardio-facial syndrome (VCFS) is caused by a deletion of locus 11.2 at the long arm of chromosome 22. It affects genes involved in formation of 3rd and 4th brachial arches and causes different malformations like cardiac abnormalities, thymus hypo- or aplasia, cleft palate, hypoparathyroidism, intellectual disability etc. In 90% of cases it is caused by de novo deletion, in remaining 10% it is inherited from one of the parents. This health condition could severely affect quality of affected persons life and needs to be diagnosed as early as possible. Deletion causing this disease is highly variable in size, but includes a small conserved region consisting of about 14 genes present in about 100% of deletions. We aimed to develop a simple, fast and cost-efficient method for VCFS diagnostics. Knowing what one of the genes, presented in that region is CTP gene also known as SLC25A1, we developed primers and probe targeting it and used comparative expression technique with albumin as reference gene to assess 22q11.2 region copy number. As positive controls were used DNA of patients with VCFS diagnosis confirmed using ddPCR technique in Novosibirsk, Russia, by FISH in Kiev, Ukraine

and by aCGH in USA. During research we found three new VCFS cases, one of them being father of affected child diagnosed by ddPCR and FISH, another - a woman with miscarriage history and the third one - a newborn girl with thymus aplasia. All of them shared tetralogy of Fallot as a part of their clinical features. In present work we will describe these cases. We succeeded in development of test system with desired parameters. In our lab we developed qPCR assay for DiGeorge type I diagnostic [9].

During selective screening we found 9 cases of DiGeorge type I Syndrome, one case of familial Mediterranean fever (NGS and Sanger confirmed).

### **Conclusion**

PID are very heterogeneous, making impossible to screen them by a single assay and necessitate a challenge of current newborn screening paradigms. In the genomic era, it is likely that this will involve up-front next generation sequencing, including whole exome sequencing and ultimately, whole genome sequencing. This approach must be evaluated in large, prospective trials prior to adopting this strategy in population-based newborn screening programs. Molecular diagnosis of PID helps in genetic counseling and to make therapeutic decisions including the need for a stem cell transplantation.

### **Bibliography**

1. Sacară V., Levițchi A., Groppa St. Diagnosticul Molecular-Genetic În Republica Moldova: istoria și perspective. Buletin de Perinatologie, 2016, nr.1, p. 20-26.
2. Jovanka R. KingLennart Hammarström, Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice, Journal of Clinical Immunology, 2018, 38(1 Pt 1). DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x
3. McGhee SA, Stiehm ER, Cowan M et al. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency. Mol Genet Metab, 2005, 86(4), pp. 427–430.

4. van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, van Dongen JJ. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med.*, 2007, pp. 645-655.
5. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.*, 2011, 128(1), pp. 223–225.
6. Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V. et al. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TREC's and KREC's in whole blood and in dried blood spots, *Medical Immunology (Russia)*, 2015, 17(5), pp. 467-478.
7. Dorif A., Andries L., Sacara V., Filipenco M., Utilization of TREC and KREC quantification for immune deficiencies research in Moldova, International scientific practical conference "Modern Molecular-biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine, 2019, Vol.3, N1, p 20. DOI: 10.29256/v.03.01.2019.escbm11
8. Turcan D, Andries L, Dorif A, Sacara V. Clinical and molecular characteristics of 3 moldavian children with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Biological markers in fundamental and clinical medicine*, Vol.3, N1, 2019, p.108
9. Turcan D, Andries L, Dorif A, Sacara V. Analysis of clinical and molecular genetic characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *OH&RM*, 2021, Vol.2 (3), p.66-71 DOI: 10.38045/ohrm.2021.3.10
10. Dorif A, Sakara V K, Palii I, Rodoman I, Opalco I, Gladun S. Velo-cardio-facial syndrome diagnostics in Moldova by comparative expression qPCR. *International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova. Ediția 11, 15-16 iunie 2021, Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Moldova*, 2021, p. 47. ISBN 978-9975-933-56-8.



# WISKOTT-ALDRICH SYNDROME AT CHILDREN —

## DIAGNOSTIC PARTICULARITIES

# SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH LA COPII —

## PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC

**Dorif Alexandr<sup>1</sup>, Secu Doina<sup>1,2</sup>, Sacara Victoria<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IMSP IM si C, Laboratorul de Genetica Moleculara Umana

<sup>2</sup> USMF «N. Testemitanu», Catedra de Biochimie si Biochimie Clinica

### **Summary**

Wiskott-Aldrich syndrome is a form of primary immune deficiency combined with thrombocytopenia and for a long time it was thought it is a single one with such symptoms, but now phenocopies are known. Another problem with this syndrome is a common problem of all primary immune deficiencies — majority of medical workers know very little about this group of diseases what leads to a very long times from the debute of disease to the specific diagnosis. Because of that, we shortly describe criteria for Wiskott-Aldrich and rekated disorders diagnostic and how we are performing molecular genetic diagnostic of it.

### **Rezumat**

Sindromul Wiskott-Aldrich este o formă de imunodeficiență primară combinată cu trombocitopenie și multă vreme s-a crezut că este una singură cu astfel de simptome, dar acum se cunosc fenocopii. O altă problemă cu acest sindrom, comună tuturor deficiențelor imune primare - majoritatea lucrătorilor medicali știu foarte puțin despre acest grup de boli, ceea ce duce la un timp foarte lung de la debutul bolii până la diagnosticul specific. Din acest motiv, descriem pe scurt criteriile de diagnosticare a

tulburărilor Wiskott-Aldrich și rekated și modul în care efectuăm diagnosticul genetic molecular al acesteia.

Keywords: Wiskott-Aldrich syndrome, WAS, Sanger sequencing, SSCP.

### **Actuality**

Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) is an X-linked primary immune deficiency, associated with thrombocytopenia [1]. It occurs with a frequency of 1 to 10 at million of newborn boys [2,3], has phenocopy and hardly predictable course [1]. Even more of that, in Moldova primary immune deficiencies are in generally about unknown to medical community. Because of that in this article we describe criteria, scores and methods for WAS-related disorders diagnostic developed worldwide and in Laboratory of Human Molecular Genetics of Institute of Mother and Child in Chishinau, Republic of Moldova.

### **Diagnostics worldwide**

For a long time, WAS, X-linked thrombocytopenia (XLT) [4] and X-linked neutropenia (XLN) were considered different diseases, but in 1995 Villa et al. [5] have established that all of these diseases can be caused by the same mutations in WAS gene. Despite of this, Wiskott-Aldrich syndrome as a heavier form of disease more frequently is caused by deletions or nonsense mutations (mutations causing formation of a stop-codon) and frameshift mutations, while other WS-related diseases are more frequently caused by missens-mutations (replacement of one aminoacid coding codon to another one aminoacid coding codon).

Taking in account all this information, European Society for Immunodeficiencies (ESID) released a list of Wiskott-Aldrich syndrome diagnostic criteria (tab. 1) [6].

Somewhat earlier Jin et al. Have developed a quantitative system for assaying WAS-related disorders severity [7] (tab. 2).

At 1992 Conley et al. [8] have reported an atypical form of Wiskott-Aldrich syndrome in a girl. At 2012 Lanzi et al. [9] have established this disease is caused by mutations in *WIPF1* gene. This disease is inherited in autosomal-recessive manner [10]. Now, this disease is officially called «Wiskott-Aldrich syndrome 2» [11].

Table 1. Diagnostic criteria for WAS.

Mandatory criteria	Thrombocytopenia (<70,000 platelets/mm <sup>3</sup> ) on two separate tests, <b>AND</b> Small platelets (platelet volume <7.5 fL)
Definitive criteria	Pathogenic <i>WAS</i> gene variant (SNP or deletion) detected on genetic testing, <b>OR</b> Absent or reduced WAS expression via Northern blot analysis of lymphocytes from a fresh blood sample, <b>OR</b> Absent or reduced WAS protein in lymphocytes, <b>OR</b> Maternal family history of WAS, XLT or XLN
Probable criteria	Eczema, <b>OR</b> Recurrent viral or bacterial infections, <b>OR</b> Autoimmune diseases, <b>OR</b> Cancer, <b>OR</b> Abnormal antibody response to polysaccharide antigens and/or low isoagglutinins
Possible criteria	Same as above, but had spleen removal (a treatment for thrombocytopenia) so may no longer meet mandatory criteria, <b>OR</b> Mandatory criteria only

Taking in account all of these factors, definitive diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome is not so easy as it may appear at first sight and it required development of a special diagnostic protocol at Human Molecular Genetics Laboratory of Intutute of Mother and Child in Chisinau, Republic of Moldova.

Table 2. WAS clinical score.

Score	Clinical signs	Disease
0	Neutropenia or mielodysplasia only.	XLN
0.5	Intermittent thrombocytopenia (low platelet counts sometimes but not always).	XLT
1	Thrombocytopenia and small platelets (microthrombocytopenia).	XLT
2	Microthrombocytopenia plus normally responsive eczema or occasional upper respiratory tract infections	XLT
2.5	Microthrombocytopenia plus therapy-responsive but severe eczema or airway infections requiring antibiotics	XLT/WAS
3	Microthrombocytopenia plus both eczema and airway infections requiring antibiotics	WAS
4	Microthrombocytopenia plus eczema continuously requiring therapy and/or severe or life-threatening infections	WAS
5	Microthrombocytopenia plus autoimmune disease or malignancy	XLT/WAS + autoimmune disease or cancer

## Molecular-genetic diagnostics in Moldova

At 2021 Țurcan, D., Andrieș, L., Dorif, A., Sacară, V. [12] published work where they described a protocol for WAS molecular genetic diagnostics.

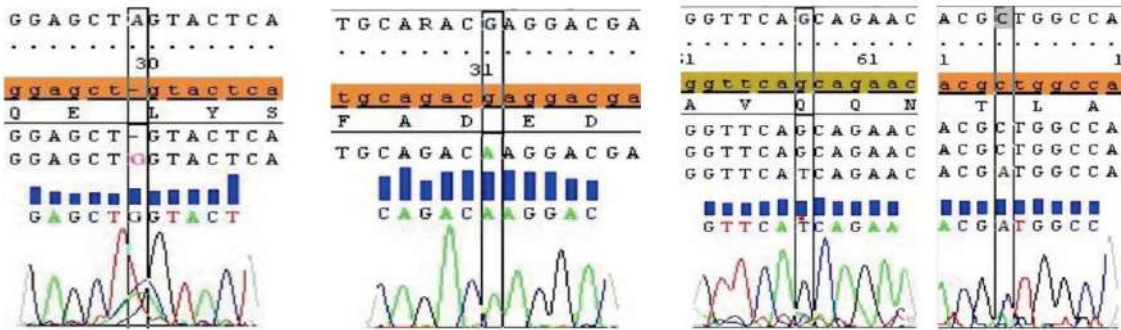
The first step of this protocol is to locate mutations using the SSCP method (pic. 1). This way it is possible to find out which exons contain mutations even before Sanger sequencing. It helps to save time and money performing necessary minimum of sequencing reactions.



Picture 1. Track number 6 shows abnormal SSCP pattern.

After mutations are located, those exons are sequenced using fluorescent dye-based Sanger sequencing and capillary electrophoresis for sequencing products automated separation and detection. We should mention the fact Sanger sequencing is still considered the golden standard for sequencing quality.

Using this protocol were found several patients with WAS and XLT, including one case of XLT with multiple mutations inside *WAS* gene (pic. 2).



Picture 2. Example of electrophoregrams from three patients: two with WAS caused by a single mutation and one with XLT caused by two different mutations.

## Bibliography

1. Entry - #301000 — WISKOTT-ALDRICH SYNDROME, WAS — OMIM [citat 25.08.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/301000>
2. Wiskott-Aldrich Syndrome | Boston Children's Hospital [citat 25.08.2022]. Disponibil: <https://www.childrenshospital.org/conditions/wiskott-aldrich-syndrome>
3. Wiskott-Aldrich Syndrome: MedlinePlus Genetics [citat 25.08.2022]. Disponibil: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/wiskott-aldrich-syndrome/>
4. Entry - #313900 — THROMBOCYTOPENIA 1; THC 1 — OMIM [citat 25.08.2022]. Disponibil: <https://omim.org/entry/313900>
5. VILLA, A. et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. Nature Genet., 1995, nr. 9, p. 414-417.
6. ESID — European Society for Immunodeficiencies [citat 25.08.2022]. Disponibil: <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q14>

7. JIN Y. et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood*, 2004, nr. 104 (13), p. 4010–4019. doi: 10.1182/blood-2003-05-1592
8. Conley, M. E., Wang, W. C., Parolini, O., Shapiro, D. N., Campana, D., Siminovitch, K. A. Atypical Wiskott-Aldrich syndrome in a girl. *Blood*, 1992, nr. 80, p. 1264-1269.
9. LANZI, G. et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J. Exp. Med.*, 2012, nr. 209, p. 29-34.
10. AL-MOUSA, H. et al. Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. (Letter) *J. Allergy Clin. Immun.*, 2017, nr. 139, p. 1039-1040.
11. Entry - #614439 — WISKOTT-ALDRICH SYNDROME 2; WAS2 — OMIM [citat 25.08.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/614493>
12. ȚURCAN, D., ANDRIEȘ, L., DORIF, A., SACARĂ, V. Analysis of clinical and molecular genetic characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia, , *One Health & Risk Management* , 2021, nr. 2(3), p. 61-66. doi: 10.38045/ohrm.2021.3.10.

# WHEN DO WE HAVE TO THINK ABOUT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY?

## CÂND TREBUIE SĂ NE GÂNDIM LA IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ?

**Margit Serban<sup>1</sup>, Emilia Ursu<sup>1</sup>, Smaranda Arghirescu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Romanian Academy of Medical Sciences, Onco-Hematology Research Unit, Children  
Emergency Hospital “Louis Turcanu” Timisoara, 300011, Romania

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Division of Onco-Hematology, “Victor Babes” University of  
Medicine and Pharmacy Timisoara, 300041, Romania

### **Summary**

Primary immunodeficiencies (PIDs) are rare disorders, with discordant statistics regarding their reported prevalence (dependent on population, country, PID center): 1.51/100,000 (Germany), 4.97/100,000 (France), 12.4/ 100,000(Australia), 10/100,000 (worldwide), 80-100/ 100, 000 inhabitants (EDQM). It is estimated that 1% of the global population has PID and > 6 million persons suffer from PID worldwide, 70-90% of them remaining undiagnosed (I. Meyts, 2021; JM Boyle, 2007).

### **Rezumat**

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt tulburări rare, cu statistici discordante în ceea ce privește prevalența raportată (în funcție de populație, țară, centru PID): 1,51/100.000 (Germania), 4,97/100.000 (Franța), 12,4/ 100.000 (Australia), 10/100.000 (în toată lumea), 80-100/ 100.000 locuitori (EDQM). Se estimează că 1% din populația globală are BIP și > 6 milioane de persoane suferă de BIP la nivel mondial, 70-90% dintre ele rămânând nediagnosticsate.



## **INTRODUCTION**

PIDs are genetic disorders related to more than 485 identified genes, with a heterogeneous expression, in form of more than 430 phenotypically different pathological entities (S. Tangué, 2022). They are most severe diseases, with markedly increased vulnerability to infections, auto-immunity, allergy, inflammation, or cancer with high mortality rates. PID is a real challenge to healthcare systems because of a large range of conditions: low level of awareness, lack of expert physicians, and expensive, sophisticated diagnosis tools and treatment.

Patients with PIDs are the subject of medical interest only for less than a half-century, reaching today a new era with a “decade of progress and a promising future”. Huge advances succeeded with adequate care to improve life expectancy and quality of life. They are candidates for “functional cure” or even “phenotypic, genetic cure”. (I.Meyts-2021). Early, timely, appropriate diagnosis ensures 95% chance of a “functional” cure or long-term survival. Severe combined immunodeficiencies (SCID) are “immunological emergencies” that require urgent intervention. It has in 80% of cases a chance of “functional cure” if the diagnosis is established in time (first 1-2 months of age). (S. Tangué- 2022)

## **CALL FOR INITIATION AND CONSOLIDATION OF PREDICTIVE DATA FOR PID DIAGNOSIS**

Taking all these into consideration, as active members of the J Project and Jeffrey Modell project, related to Immunopedia, we considered of interest aiming for a proper, timely PID diagnosis, to focus our attention on diagnosis predictions for these disorders.

## Clinical predictors for diagnosis

The most used clinical predictors are the ten warning signs proposed by the advisory board of the Jeffrey Modell Foundation, initiated for general practitioners, mainly pediatricians, in 1990. (Tab.1)

Table 1. Ten warning signs of primary immunodeficiency (children)

1	$\geq 4$ ear infections in one year
2	$\geq 2$ serious sinus infections in one year
3	$\geq 2$ pneumonias in one year
4	Recurrent, deep skin or organ abscesses
5	Persistent thrush in the mouth or fungal infection on the skin
6	$\geq 2$ deep-seated infections including septicemia
7	$\geq 2$ months on antibiotics with little effect
8	Need for intravenous antibiotics to clear infections
9	Failure of an infant to gain weight or grow normally
10	Family history of primary immunodeficiency

(JM Foundation-advisory board – 1990)

Used in clinical practice, along the time, it has become evident that the sensitivity and specificity of these signs are not optimal. (Tab. 2, 3)

Table 2. The 10 JM warning signs for PID (children)

Variables	Arkwright PD, Gennery AR –(2011 )	Peters Lankirsch- (2019)	F.Pinto-Mariz- (2021)	Shereen Reda (2013)
Sensitivity for early diagnosis	56%	inadequate	60-70%	94%
Specificity for early diagnosis	16%	Insufficient	-	69%
				Prediction for PID; family history, sibling death, parental consanguinity, atopy, autoimmunity, malignancy

Table 3. Frequency (percentage) of  $\geq 2$  warning signs in children with and without PID

	<2 warning signs	$\geq 2$ warning signs	Relative risk (95% CI) compared with no PID
No PID	70 (52%)	63 (48%)	-
Any PID	163 (38%)	267 (62%)*	1.8 (1.2-2.7)
Neutrophil PID	10 (14%)	63 (86%)*	7.0 (3.3-14)
Complement PID	9 (41%)	13 (59%)	1.6 (0.6-4.0)
B cell PID	42 (40%)	63 (60%)	1.7 (1.0-2.8)
T cell PID	102 (44%)	128 (56%)	1.4 (0.9-2.1)
			*<p0,01

(Peter Arkwright, Andrew Gennery -2011)

The JM score remained of utmost importance for general pediatric practitioners, increasing their awareness of this disorder group. But it is often facing difficulties and barriers for an early diagnosis. Therefore, physicians working in immunology departments underlined the importance of some other clinical data with diagnosis value: chronic diarrhea, consanguinity, family history of TBC, sibling death, and complications due to live vaccines (Tab 4,5).

Table 4. JMF score in PID/ SCID vs CG

PID	SID	CG	p
3,36 ± 1,65	3,72 ± 1,12	0,34 – 0,61	<0,05
<p>JMF warning signs useful for the early diagnosis of PID/ SID</p> <p>Adverse factors not included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-parental consanguinity</li> <li>-chronic diarrhea</li> <li>-family history of TBC</li> </ul>			

(Fadime Ceyda Eldeniz (2022))

Table 5. Complications due to live attenuated vaccines

Disseminated BCG (Mycobacterium Bovis, Bacillus Calmette-Guerin)
Poliomyelitis due to poliovirus vaccine
Diarrhea due to the rotavirus vaccine
Varicella post vaccine

(Beatriz Tavares Costa – Carvalho -2014)

The warning signs connected to infectious complications have been extended to the nature of their etiological agents. There was observed a special profile of these agents responsible for the complications in PID. (Tab.6, 7)

Table 6. Warning signs of PID for infectious disease specialists

Clinical occurrences
Recurrent or persistent Cryptosporidium, Isospora, Giardiasis
Persistent fever of unknown origin
Infections from extracellular bacteria
Infections due to Neisseria meningitis
Infection from S. aureus and gram-negative bacteria: Serratia marcescens, Burkholderia cepacia and gladioli, Nocardia spp, Chromobacterium violaceum, Granulobacter bethesdaensis
Infection from fungi: Pneumocystis jiroveci, Aspergillus and Candida albicans
Infection by atypical Mycobacteria/ Salmonella and/ or Bacillus Calmette-Guerin side effects; Paracoccidioides sp, Leishmania, Cryptococcus
Infections from Herpes virus
Fulminant or chronic infection by Epstein-Barr virus
Infections of the central nervous system (CNS): meningococcal meningitis, herpes encephalitis, fungal infections

(Beatriz Tavares Costa – Carvalho -2014)

Table 7. Uncommon infections agents in PID

Uncommon infections or uncommon presentations in HIV-negative patients	Infections agents in chronic diarrhea
Atypical mycobacteriosis	Enteroviruses
Tuberculosis resistant infection	Rotavirus
Histoplasmosis	Recurrent giardiasis
Neurocryptococcosis	Campylobacter
Aspergillosis	Cryptosporidium
Leishmaniasis	Persistent Salmonella
Blastomycosis	Clostridium difficile
More relevant signs in developed countries or non-endemic countries for these diseases	

(Beatriz Tavares Costa – Carvalho -2014)

It is worth noting, that the difficulties encountered in the real life:

- 20% of PID patients without infection at presentation and consequently not included for PID investigation
- 60% of patients not diagnosed until adulthood
- 70% hospitalized prior to diagnosis vs 48% post-diagnosis, encouraged the experts in immu-nology, to update the warning signs and to enlarge them with dates reflecting the non-infectious expression of PID. (I. Meyts-2021)

## What to look for beyond infection?

### Call for an integrative and multidisciplinary approach.

The list of predictive signs for PID has been enlarged (Tab.8,9). There have been added other clinical manifestations (hematological, gastrointestinal, dermatological, aso) and also some simple exploratory, largely accessible data like lymphopenia, hypocalcemia, and absence of thymic shadow on X-Ray. (F. Pinto-Martiz,2021)

Table 8. 12 warning signs of primary immunodeficiency (newborns)

Severe and/or persistent fungal, viral, or bacterial infections
Adverse reaction to live vaccine specially BCG
Persistent diabetes mellitus or other autoimmune and/or inflammatory manifestation
Sepsis-like clinical picture without microbial isolation
Extensive skin lesion
Persistent diarrhea
Congenital heart defects (mainly conotruncal anomalies)
Delayed umbilical cord detachment (>30 days)
Familial history of PID or early deaths caused by infection
Persistent lymphocytopenia 2,500 cells/mm <sup>3</sup> or other cytopenias, or leukocytosis without infection
Hypocalcemia with or without seizures
Absence of thymic shadow at X-Ray

(Fernanda Pinto-Mariz-2014)

Table 9. Most reliable warning signs for PID

Family history,
IV antibiotics for sepsis,
Failure to thrive,
Chronic diarrhea,
Parental consanguinity,
Adverse reaction to live vaccines,
History of allergy,
Family history of TBC,
Sibling death.

(F. Pinto-Mariz-2020)

### **Usage of the Scoring system ID-related score (IDRS)**

#### **Call for mathematical statistical evaluation of data**

Along with the increasing importance of "evidence-based medicine" sustained by statistical evaluations, aiming to improve the sensibility and specificity of the data supporting the PID diagnosis, a scoring system related to immunodeficiency (IDRS) has been established. It is quantifying clinical, but also some biological data. (Tab.10)



Table 10. The unmodified IDRS scoring criteria (K. Toms-2020)

Criteria	Score	Criteria	Score
Meningococcal meningitis	3	Neutropenia	2
Sepsis, identified organism	3	Cellulitis	2
Viral meningitis, identified organism	3	Lymphadenitis	2
Pneumocystosis	3	Splenomegaly	2
Bacterial meningitis, identified organism	3	Thrush/ Candidiasis	1
Viral pneumonia, identified organism	3	Other mycoses	1
Pneumococcal pneumonia	3	Otitis media	1
Bacterial pneumonia, identified organism	3	Chronic otitis	1
Pneumonia other	3	Chronic mastoiditis	1
Bronchopneumonia	3	Acute sinusitis	1
Influenza	3	Acute bronchitis	1
Bronchiectasis	3	Chronic sinusitis	1
Empyema	3	Chronic bronchitis	1
Lung abscess	2	Non-infectious gastroenteritis	1
Rectal abscess	2	Malabsorption	1
Liver abscess	2	Fever, unknown origin	1
Osteomyelitis		Loss of weight	1
Giardiasis		Failure to thrive	1
Hemolytic anemia		Enlarged lymph glands	1
Thrombocytopenia		Diarrhea	1

This IDR score increased significantly the diagnostic sensitivity and specificity ( $p < 0.001$ ) (K.Toms -2020):

- it reduced the delay in diagnosis from 34,6 months (S.Nepesov -2022) to 12,4 years in the US (A.Condino-Neto -2018),
- it increased the identified specific PID defect by 46,6% in the USA and 47,9% globally (J.Quinn -2022) and,
- it proved to be useful for both, adults and children (Urs Mucke -2017)

### **Educational programs for increasing awareness of PID**

#### **Call for dissemination of knowledge**

The dissemination of medical and scientific data reflecting the progress registered in the diagnosis and treatment of PID with increasing rates of survival and cure rate is of decisive importance. The significantly improved awareness ( $p < 0.001$ ) of all our colleagues, pediatricians, or general practitioners, participating in such educational training courses is supporting this action. (Tab.11,12)

Table 11. Comparison of the number and percentage of correct answers given by the surveyed physicians corresponding to their specialty.

	N. of physicians		N. of answers		Correct answers				p-value
	2016	2019	2016	2019	n	%	n	%	
					2016		2019		
Pediatricians	42	34	1302	1054	785	60.3	851	80.7	<0.0001
General practitioners	25	21	775	651	423	54.6	495	76.0	<0.0001
Pediatric subspecialists	15	12	465	372	273	58.7	294	79.0	<0.0001

(Tatyana Hariyan -2020)

Table 12. Pre- and post-implementation of the educational program

	Pre (2016)	Post (2019)	p
Physicians Awareness	58.3%	79.0	p<0.001
Pediatrician awareness	64.6%	85.1%	p<0.001

(Tatyana Hariyan, Ukraine, 2020)

## CONCLUSIONS

### TAKE HOME MESSAGES

1. PIDs are with an estimated incidence of 1/1,200 births (with exception of IgA deficiency 1/300-500) and a prevalence of 1/1,000 worldwide; the estimated total number is 6,000,000 million, 70-97% of them not diagnosed.
2. Clinical presentation is heterogenous, and highly variable, mostly involving increased susceptibility to infection, frequently with non-aggressive infectious agents, but also common excessive inflammatory responses, autoimmunity, and malignancy.
3. PID should be expected at any age, mostly in patients with a positive family history, with severe recurrent chronic complicated infections with the need for intravenous antibiotics, chronic diarrhea, failure to thrive, adverse reactions to vaccines, familial and parental consanguinity, history of TBC, sibling death.
4. It is still lacking a comprehensive and dedicated team; the need for educational programs should be our objective in order to overcome knowledge gaps among primary care physicians, the shortage of clinically trained immunologists, or the need for clinical decision support.

5. Awareness is of utmost importance. Therefore consolidate/refine the training of clinicians, update the warning signs for PID in conformity with the present "real world" and, assure consultation with a clinical immunologist to confirm the diagnosis and establish a treatment plan!
6. Early diagnosis is decisive for life expectancy, QoL, and the chance of functional or phenotypic, genetic "cure".
7. Ensure newborn screening, especially in case of family history and genetic counseling in the family of PID patients.

**"Lives can be saved. Access to healthcare is a basic human right" (WPIW -2021)**

## **REFERENCES**

1. ABRAHAM RS. HOW TO EVALUATE FOR IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE CYTOPENIAS: LABORATORY EVALUATION FOR THE DIAGNOSIS OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY ASSOCIATED WITH IMMUNE DYSREGULATION. HEMATOLOGY, 2020, ASH EDUCATION PROGRAM
2. ARKWRIGHT PD, GENNERY AR. TEN WARNING SIGNS OF A PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: A NEW PARADIGM IS NEEDED FOR THE 21ST CENTURY. ANN NY ACAD SCI, 2011, 7-14
3. BAHRAMI A, SAYYAHFAR S, SOLTANI Z, KHODADOST M, MOAZZAMI B, REZAEI N. EVALUATION ON THE FREQUENCY AND DIAGNOSTIC DELAY OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS AMONG SUSPECTED PATIENTS BASED ON THE 10 WARNING SIGN CRITERIA: A CROSS-SECTIONAL IRAN. ALLERGOL IMMUNOPATHOL (MADR), 2020; 48(6):711-719

4. BOYLE J, M. BUCKLEY R. POPULATION PREVALENCE OF DIAGNOSED PID IN UNITED STATES: J.CLIN. IMMUN., 2007;27(5):497-502
5. BREDE KK, WANDEL M, WIIG I, VON DER LIPPE C. PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES AND GASTROINTESTINAL DISTRESS> COPING STRATEGIES AND DIETARY EXPERIENCES TO RELIEVE SYMPTOMS. QUALITATIVE HEALTH RESEARCH, 2021, 3(2), 361-372
6. BRODSZKI N, FRAZER-ABEL A, GRUMACH AS, KISCHFINK M, LITZMAN J, PEREZ E, SEPPANEN MR, SULLIVAN KE, JOLLES S. EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES (ESID) AND EUROPEAN REFERENCE NETWORK ON RARE PRIMARY IMMUNODEFICIENCY, AUTOINFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE DISEASES (ERN RITA) COMPLEMENT GUIDELINE: DEFICIENCIES, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, 2020, 40:576-591
7. CEYDA ELDENIZ F, GUL Y, YORULMAZ A, NAIL GUNER S, KELES S, REISLI I. EVALUATION OF THE 10 WARNING SIGNS IN PRIMARY AND SECONDARY IMMUNODEFICIENT PATIENTS. FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, 2022, 13, 1-9
8. CONDINO-NETO A, ESPINOSA-ROSALES FJ. CHANGING THE LIVES OF PEOPLE WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES (PI) WITH EARLY TESTING AND DIAGNOSIS. FRONT IMMUNOL, 2018, ARTICLES/10.3389/FIMMU.2018.01439
9. COSTA-CARVALHO BT, SEVCIOVIC GRUMACH A, LUIS FRANCO J ET AL. ATTENDING TO WARNING SIGNS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES ACROSS THE RANGE OF CLINICAL PRACTICE. J CLIN IMMUNOL, 2014, 34:10-22
10. CUNNINGHAM-RUNDLES C, SIDI P, ESTRELLA L, DOUCETTE J. IDENTIFYING UNDIAGNOSED PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES IN MINORITY SUBJECTS BY USING COMPUTER SORTING OF DIAGNOSIS CODES. J ALLERGY
11. HARIYAN T, KINASH M, KOVALENKO R, BOYARCHUK O. EVALUATION OF AWARENESS ABOUT PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES AMONG PHYSICIANS BEFORE AND AFTER IMPLEMENTATION OF THE EDUCATIONAL PROGRAM: A LONGITUDINAL STUDY. PLOS ONE, 2020, [HTTPS://DOI.ORG/10.1371/JOURNAL.PONE.0233342](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233342)
12. KUMAR B, ZETUMER S, SWEE M, KEYSER ENDELMAN EL, SUNEJA M, DAVIS B. REDUCING DELAYS IN DIAGNOSING PRIMARY IMMUNODEFICIENCY THROUGH THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A CLINICAL DECISION SUPPORT TOOL: PROTOCOL FOR A QUALITY IMPROVEMENT PROJECT. JMIR RESEARCH PROTOCOL, 2022, 11(1), 1-8

13. LANKISCH P, SCHIFFNER J, GHOSH S, BABOR F, BORKHARDT A, LAWS HJ. THE DUESSELDORF WARNING SIGNS FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: IS IT TIME TO CHANGE THE RULES? *J CLIN IMMUNOL*, 2015, 35(3): 273-9
14. MARODI L. AND J PROJECT STUDY GROUP: A ROSE AMONGST THE THORNS: THE MISSION OF THE J PROJECT IN A CONFLICTUAL WORLD. *J OF CLIN IMMUN*, 2022, 42, 1151-1155
15. MCCUSKER C, UPTON J, WARRINGTON R. PRIMARY IMMUNODEFICIENCY. *ALLERGY ASTHMA CLIN IMMUNOL*, 2018, 14(2):61
16. MEYTS I, BOUSFIHA A, DUFF C, SINGH S, LAU YL, CONDINO-NETO A, ET AL. PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: A DECADE OF PROGRESS AND A PROMISING FUTURE. *FRONTIERS IN IMMUNOLOGY*, 2021, 11, 1-5
17. MODELL V, GEE B, LEWIS DB, ORANGE JS, ROIFMAN CM, ET AL. GLOBAL STUDY OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES (PI) -DIAGNOSIS, TREATMENT, AND ECONOMIC IMPACT: AN UPDATED REPORT FROM THE JEFFREY MODELL FOUNDATION. *IMMUNOL RESEARCH*, 2011, ABSTR
18. MODELL V, ORANGE JS, QUINN J, MODELL F. GLOBAL REPORT ON PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: 2018 UPDATE FROM THE JEFFREY MODELL CENTERS NETWORK ON DISEASE CLASSIFICATION, REGIONAL TRENDS, TREATMENT MODALITIES, AND PHYSICIAN-REPORTED OUTCOMES. *IMMUNOLOGIC RESEARCH*, 2018, SPRINGER, 1-14
19. MUCKE U. PATIENT'S EXPERIENCE IN PEDIATRIC PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS: COMPUTERIZED CLASSIFICATION OF QUESTIONNAIRES. *FRONT IMMUNOL*, 2017, [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2017.00384](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00384)
20. NEPEV S, FIRTINA S, DENIZ AYGUN F, BURTENECE N, COKUGRAS H, CAMCIOGLU Y. DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES IN PEDIATRIC PATIENTS HOSPITALIZED FOR RECURRENT, SEVERE, OR UNUSUAL INFECTIONS. *ALLERGOL IMMUNOPATHOL*, 2022;50(4):50-56
21. PICARD C, GASPAR HB, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, CASANOVA JL, ET AL. INTERNATIONAL UNION IMMUNOLOGICAL SOCIETIES: 2017 PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES COMMITTEE REPORT ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY. *J CLIN IMMUNOL*, 2018, 38:96-128
22. PINTO-MARIZ F. FAILURE OF IMMUNOLOGICAL COMPETENCE: WHEN TO SUSPECT? *JOURNAL OF PEDIATRIA* 97, 2021, S34-S38

23. PINTO-MARIZ F., GOUDOURIS E. INBORN ERRORS OF IMMUNITY: WHAT TO LOOK FOR BEYOND INFECTIONS. [HTTPS://WWW.IMMUNOLOGYRESEARCHJOURNAL.COM](https://www.immunologyresearchjournal.com); [HTTPS://WWW.IMMUNOLOGYRESEARCHJOURNAL.COM/ARTICLE/5/3](https://www.immunologyresearchjournal.com/article/5/3)
24. QUINN J, MODELL V, JOHNSON B, POLL S ET AL. GLOBAL EXPANSION OF JEFFREY'S INSIGHTS: JEFFREY MODELL FOUNDATION'S GENETIC SEQUENCING PROGRAM FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY. *FRONTIERS IN IMMUNOLOGY*, 2022;13, 1-11
25. QUINN J, MODELL V, ORANGE JS, MODELL F. GROWTH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY WITHIN THE GLOBAL JEFFREY MODELL CENTERS NETWORK. *ALLERGY, ASTHMA & CLIN IMMUNOLOGY*, 2022, 18:19
26. REDA SM, EL-GHONEIMY DH, AFIFI HM. CLINICAL PREDICTORS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES IN CHILDREN. *ALLERGY ASTHMA IMMUNOL RES*, 2013
27. SOGKAS G, DUBROWINSKAJA N, SCHUTZ K, STEINBRUCK L, GOTTING J, SCHWERK N, BAUMANN U, GRINBACHER B, ET AL. DIAGNOSTIC YIELD AND THERAPEUTIC CONSEQUENCES OF TARGETED NEXT-GENERATION SEQUENCING IN SPORADIC PRIMARY IMMUNODEFICIENCY. *INT ARCH ALLERGY IMMUNOL*, 2022;183:337-349
28. SOLER-PALACIN P, DE GARCIA J, GONZALES-GRANADO LI, MARTIN C, ET AL. PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES IN LUNG DISEASE: WARNING SIGNS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. *RESPIRATORY RESEARCH*, 2018, 19:219
29. SUBBARAYAN A, COLARUSSO G, HUGHES SM, GENNERY AR, SLATTER M, CANT AJ, ARKWRIGHT PD. CLINICAL FEATURES THAT IDENTIFY CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES. *PEDIATRICS*, 2011, 127(5):810-6
30. TANGYE SG., AL-HERZ W., BOUSFIHA A. ET AL. HUMAN INBORN ERRORS OF IMMUNITY: 2022 UPDATE ON THE CLASSIFICATION FROM THE INTERNATIONAL UNION OF IMMUNOLOGICAL SOCIETIES EXPERT COMMITTEE. *J CLIN IMMUNOL*, 2022, JUN 24: 1-35
31. TOMS K, GKRAKIA-KLOTSAS E, KUMARARATNE D. ANALYSIS OF SCORING SYSTEMS FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DIAGNOSIS IN ADULT IMMUNOLOGY CLINICS. *CLINICAL & EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY*, 2020, 203:47-54
32. VERAMENDI-ESPINOZA LE, ZAFRA-TANAKA JH, TORIBIO-DIONICIO C, HAUMAN MR, PEREZ G, CORDOVA-CALDERON W. AWARENESS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES AT A NATIONAL PEDIATRIC REFERENCE CENTER IN PERU. *EINSTEIN (SAO PAULO)*, 2021; 19:1-9

**INFECȚIILE SISTEMULUI BRONHOPULMONAR LA COPII CU  
IMUNODEFICIENȚE PRIMARE  
INFECTIONS OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN CHILDREN  
WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

**Cristina Tomacinschii, Svetlana Șciuca,**

Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu ”

IMSP Institutul Mamei și Copilului Chișinău

Primary immunodeficiencies (PIDs) are genetic diseases of the immune system, with quantitative and/or qualitative defects of one or more of its components, being affected: the development, function, and/or morphology of the immune system. Respiratory manifestations in IDP are represented by a varied spectrum, representing the most frequent cause of morbidity (63-88%), but also of mortality (30-65%). Timely diagnosis and appropriate therapy can improve or at least slow down the progression of these complications

**Aim:** Considering the increased frequency of infections among patients with primary immunodeficiencies, it was proposed to evaluate respiratory infections and pathogens involved in pediatric primary immunodeficiencies.

**Methods:** 14 children with primary immunodeficiencies (42.8% with primary immunodeficiencies due to antibody deficiency and 57.2% with combined primary immunodeficiencies) were included in the study. The diagnosis of PID was confirmed by the evaluation of serum IgA, IgM, IgG by the ELISA method in the immunology laboratory of IMC Chisinau, the determination of lymphocytes and lymphocyte subpopulations by lymphocyte immunophenotyping, genetic research. The frequency of infections was determined by analysis of laboratory charts, and oropharyngeal smear



and sputum bacteriology and subsequent culture were performed to identify the pathogens involved.

**Results:** In the studied group, pneumonia was present in 49.2% of patients with combined immunodeficiency, in the case of patients with humoral link damage, pneumonia was more common among those with variable common immunodeficiency (84%), hyperIgM (81%) and disease Bruton (62%). In their etiology, following the culture of sputum and oropharyngeal secretions, the following were determined: St. Aureus 38.4% (95%CI 13.8-68.4%); Str beta haemolytic 46.1% (95% CI 19.2-74.8%); Cl. Pneumoniae 30.7% (95%CI 9-61.4%); Str. Pyogenes 53.8% (95%CI 25.1-80.7%); Candida white. 38.4% (95%CI 13.8-68.4%); P. aeruginosa 15.3% (95%CI 1.9-45.4%); H. Influenzae 30.7% (95%CI 9-61.4%); Moraxella cath. 23.8% (95%CI 5-53.8%); P. jirovecii 7.6% (95%CI 0.1-36%);

Respiratory infections in immunodeficient patients are usually severe, persistent, caused by unusual, atypical, or opportunistic microorganisms, and recurrent compared to infections in non-IPD patients.

**Conclusion:** Primary immunodeficiencies are predominantly rare diseases with clinical and immunological polymorphism. Severe IDPs in children evolve with pulmonary infections with polyresistant and opportunistic germs, which determine major risks of unfavorable developments. Early diagnosis, preventive measures, and immunoglobulin replacement treatments reduce the risks of acquiring infections with polyresistant germs and improve the prognosis and quality of life of patients.

## **Introducere**

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt boli ereditare ale sistemului imun, cu afectarea cantitativă și/sau calitativă a unui sau mai multor componente ale acestuia, fiind

afectată: dezvoltarea, funcția și/sau morfologia sistemului imunitar [1]. Sistemul imun include un amalgam de componente care pot fi sistematizate sistem imun specific (limfocite, anticorpi) și sistemul imun nespecific (bariere, secreții, neutrofile, macrofagi, limfocite natural kiler (NK) și cascada complementului).

Echilibrul între componentele sistemului imun și funcția acestora asigură o activitate optimă a organismului, dar în situațiile de limită, de tip hiperergie pot rezulta boli autoimune sau reacții alergice, iar în cazurile unei activități subnormale a sistemului imun îți fac cu ușurință loc infecțiile și malignitățile.

Prezentarea clinică și complicațiile depind de tipul defectelor și există o mare variabilitate în relația dintre genotip și fenotip. De asemenea, este prezentată o variație a prezentării clinice la diferite categorii de vârstă [4].

În contextul imunodeficiențelor, în funcție de ramura afectată se pot implica anumiți agenți patogeni preponderent. În afectarea B-celulară predomină infecțiile bacteriene și cele cu protozoare, în cazul defectelor T celulare, pacienții sunt preponderent predispuși la infecții virale, afectarea fagocitelor conduce la infecții bacteriene și infecții fungice[1-3].

Prezența infecțiilor este specifică preponderent copilăriei mici, ceea ce pune în dificultate medicul în a diferenția o posibilă imunodeficiență, dar societățile internaționale au consolidat o serie de semne sugestive pentru o posibilă imunodeficiență. Astfel, nu sunt specifice oricare infecții, dar frecvente, persistente, severe, implicarea oportuniștilor, invazive de tipul meningitelor, osteomielitei, septicemie, profunde (abces de organ), care ar necesita antibioticoterapie intravenoasă. De comun cu infecțiile acești pacienți ar putea prezenta falimentul creșterii, persistența candidozei bucale după vârsta de 1 an, reacții infecțioase postvaccinale cu tulpini vii atenuate. În cazul examinărilor clinico-paraclinice absența timusului la radiografie și absența sau hipoplazia organelor limfoide tot poate fi un posibil semn de imunodeficiență [1-5].

Plămânul este un organ cu o suprafață enormă combinată cu o structură delicată care întâlnește o cantitate mare și o varietate de agenți patogeni capabili să provoace infecții. Imunoglobulinele joacă un rol major în protecția plămânului împotriva infecțiilor, cu roluri specifice pentru diferite izotipuri. Diferite izotipuri de imunoglobuline sunt dominante în diferite porțiuni ale căilor respiratorii: suprafața respiratorie din căile aeriene superioare și inferioare este acoperită predominant cu IgA secretoare (sIgA) și IgM, în timp ce în spațiul alveolar, IgG este izotipul dominant. sIgA previne aderența bacteriană sau neutralizează toxinele fără a provoca un răspuns inflamator, spre deosebire de IgG și IgA monomerică. IgM activează sistemul complement, ceea ce îmbunătățește opsonizarea agenților patogeni. Datorită structurii sale multimerice, IgM este foarte eficientă pentru aglutinarea, în special a virusurilor. IgG alveolare provin din circulația sistemică prin difuzie pasivă și previn eficient infecțiile bacteriene precum pneumonia.

Toate aceste caracteristici explică de ce infecțiile respiratorii reprezintă, frecvent, primul semn de alarmă (65-80%) în cazul imunodeficiențelor primare. Manifestările respiratorii în IDP sunt reprezentate printr-un spectru variat, ele reprezentând cea mai frecventă cauză de morbiditate (63-88%), dar și de mortalitate (30-65%). Diagnosticarea în timp util și terapia adecvată pot îmbunătăți sau cel puțin încetini progresia acestor complicații [2,3].

Din considerentul frecvenței crescute a infecțiilor în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare a fost propusă evaluarea infecțiilor sistemului respirator și agenților patogeni implicați în imunodeficiențele primare la copii.

### **Materiale și metode**

În studiu au fost incluși 14 copii cu imunodeficiențe primare (42,8% cu imunodeficiențe primare prin deficit de anticorpi și 57,2% cu imunodeficiențe primare combinate). Diagnosticul de IDP a fost confirmat prin evaluarea IgA, IgM, IgG serice prin metoda ELISA în cadrul laboratorului de imunologie a IMC Chișinău, determinarea

limfocitelor și subpopulațiilor limfocitare prin imunofenotipare limfocitară, cercetări genetice. Frecvența infecțiilor a fost determinată prin analiza cartelelor de laborator, iar pentru identificarea agenților patogeni implicați a fost efectuat frotiu orofaringian și bacteriologia sputei și cultură ulterioară.

### **Rezultate și discuții**

Infecțiile tractului respirator inferior sunt considerate clinic mai importante și mai specifice, facilitând astfel determinarea patogenezei și a prognosticului. Conform semnelor de alarmă propuse de Jeffrey Model, 2 sau mai multe pneumonii ar fi un posibil indicator al imunodeficiențelor primare. Pe lângă asta, determinarea agentului patogen implicat ar putea sugera care este veriga sistemului imun afectată. Pentru IDP umorale sunt specifice infecțiile cu floră extracelulară ca: Pneumococ, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia trachomatis, Bordetella pertussis, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Mycobacterii non-TB, adenovirus, enterovirus, iar pentru IDP combinate este specifică fora intracelulară și oportunistă, inclusiv virusuri (Pneumocystis jiroveci, Pseudomonas aeruginosa, BCG, Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsulatum, Cryptosporidium parvum, RSV, adenovirus, CMV, Pneumococ, Haemophilus influenza).

În cadrul lotului cercetat pneumonii au prezentat 49,2% din pacienții cu imunodeficiențe de tip combinat, în cazul pacienților cu afectarea verigii umorale pneumoniile au fost mai frecvente în rândul celor cu imunodeficiență comună variabilă (84%), hiperIgM (81%) și boală Bruton (62%). În etiologia acestora, în urma efectuării culturii din spută și secret orofaringian au fost determinate: St. Aureus 38,4% (95%CI 13,8-68,4%); Str beta haemolytic 46,1% (95%CI 19,2-74,8%); Kl. Pneumoniae 30,7% (95%CI 9-61,4%); Str. Pyogenes 53,8% (95%CI 25,1-80,7%); Candida alb. 38,4% (95%CI 13,8-68,4%); P. aeruginosa 15,3% (95%CI 1,9-45,4%); H. Influenzae 30,7% (95%CI 9-61,4%); Moraxela cath. 23,8% (95%CI 5-53,8%); P. jirovecii 7,6% (95%CI 0,1-36%);

Infecțiile respiratorii la pacienții cu imunodeficiențe sunt de obicei severe, persistente, cauzate de microorganisme neobișnuite, atipice sau oportuniste și recurente în comparație cu infecțiile la pacienții non-IPD. Conform multor studii, istoricul clinic este cel mai important aspect al suspectării unui diagnostic de imunodeficiență umorală primară. Prin urmare, pacienții de orice vârstă cu infecții recurente ale căilor respiratorii superioare sau inferioare, în care frecvența, severitatea, evoluția agentului patogen izolat este neobișnuită sau în afara contextului (de exemplu, la pacienții nefumători), ar trebui investigați pentru o posibilă imunodeficiență umorală sau de alt tip [6].

Din cauza infecțiilor respiratorii frecvente, recurente în cazul unor copii s-au format atelectazii (2 copii cu IDP umorale 33,3%:95%CI,0,42-64,12 și 16,7% IDP tip combinat), empiem (IDP umorale 33,3% și 1 copil cu IDP tip combinat) și distrucție pulmonară (1 copil cu IDP-XLA și 1 copil cu IDP combinată).

Pacienții cu imunodeficiențe combinate ale celulelor T și B au predispoziție la infecții cauzate de agenți patogeni intracelulari. Tractul respirator este cel mai frecvent loc de infecții și cele mai frecvent microorganisme implicate sunt P.jirovecii, citomegalovirusul, adenovirusul, parainfluenzavirusul de tip 3 și virusul sincitial respirator. Un alt marker posibil este RSV cronică sau bronșiolita persistentă. Infecțiile sunt severe, prelungite și complicat. Pneumonia fungică cauzată de Candida, Cryptococcus și Histoplasma poate fi găsită.

Aceste caracteristici au fost înregistrate și în rândul pacienților cu IDP combinat, sindrom Louis Bar care au prezentat septicemie pulmonare cu germeni oportuniști, MRSA, Ps.aeruginosa forma mucoidă, infecții fungice. Unul din pacienți a decedat în urma unei infecții severe, fulminante cu virusul herpes varicelo-zosterian

Infecția cu microorganisme oportuniste este specifică pacienților cu defect al limfocitelor T, cum se întâmplă în cazul IDP combinate. În cazul copiilor cercetați, unul din pacienții cu sindrom Wiskott Aldrich pe lângă sindromul hemoragic (manifestări hemoragice cutanate, purpură cutanată), sindromul cutanat (eczema) a prezentat o

pneumonie severă, imagistic caracterizată prin Infiltrație pronunțată neomogenă a țesutului pulmonar, cu afectarea subtotală a plămânilor, desenul pulmonar slab diferențiat. Examenul bacteriologic din rinofaringe determină concentrații patogene a florei gram pozitivă: Stafilococcus aureus, Streptococcus  $\beta$ - haemolyticus, a florei gram negativă: Klebsiella pneumonia și micotică Candida albicans. Luând în considerație, rezistența la diverse remedii antiinfecțioase copilul este supus la cure combinate de terapie antibacteriană: ceftazidim, cefaperazon, metronidazol, combinat cu imunoglobulină umană autohtonă și antimicotice, dar cu o ameliorare ne semnificativă. Examenul microscopic al secrețiilor faringiene a depistat infecția cu Pneumocistis carini (jiroveci), iar administrarea tratamentului cu Biseptol (cotrimoxazol) a determinat o evoluție favorabilă a repercusiunilor infecțioase în vârsta de sugar.

Infecțiile respiratorii reprezintă o problemă frecventă a copilărie. Trebuie să se facă distincție între copilul cu susceptibilitate normală la infecții, morbiditate crescută tranzitorie fără complicații și consecințe (așa-numita morbiditate respiratorie fiziologică) și subiecții cu morbiditate respiratorie crescută, severă, complicată, care evocă posibilul defect imunitar [7,8]. Complicațiile infecțioase respiratorii prezintă un spectru tipic de agenți patogeni etiologici în funcție de defectul imun, ceea ce poate ajuta la algoritmul de diagnostic pentru un anumit tip de IDP.

### **Concluzie**

Imunodeficiențele primare sunt preponderent maladii rare cu polimorfism clinic și imunologic. IDP severe la copii evoluează cu infecții pulmonare cu germeni polirezistenți și oportuniști, care determină riscuri majore de evoluții nefavorabile. Diagnosticul precoce, măsurile de prevenție, tratamentele de substituție cu imunoglobuline reduc riscurile de achiziționare a infecțiilor cu germeni polirezistenți și ameliorează prognosticul și calitatea vieții pacienților. Tratamentul infecțiilor este complex, necesitând utilizarea pe termen lung a medicamentelor și adesea a celor cu spectru larg. Trebuie depus un efort mai mare pentru identificarea exactă a agenților

patogeni, inclusiv cultura țesuturilor afectate și tehnici moleculare de identificare a agentului patogen pentru un tratament țintit.

## **Bibliografie**

1. Membrila-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. [Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency]. *Gac Med Mex.* 2015;151:157-63.
2. Yazdani R, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders, J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(4):213-224.
3. Nonas S. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:753-66.
4. Jesenak, Milos, et al. "Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children." *Frontiers in pediatrics* 2 (2014): 77.
5. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2012) 12:588–94. doi:10.1097/ACI.0b013e3283591534
6. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410–23.
7. Jesenak, Milos, et al. "Recurrent respiratory infections in children—definition, diagnostic approach, treatment and prevention." *Bronchitis*. IntechOpen, 2011.
8. Jesenak, Milos, et al. "Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections." *International Immunopharmacology* 15.2 (2013): 395-399.
9. Aguilar, Claire, et al. "Prevention of infections during primary immunodeficiency." *Clinical infectious diseases* 59.10 (2014): 1462-1470.

10. McCusker, Christine, Julia Upton, and Richard Warrington. "Primary immunodeficiency." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14.2 (2018): 1-12.
11. IUIS PID CLASSIFICATION COMMITTEE CHAPEL H helen. chapel@ndm.ox.ac.uk GEHA R Professor of Pediatrics ROSEN F. "Primary immunodeficiency diseases: an update." *Clinical & Experimental Immunology* 132.1 (2003): 9-15.
12. Schmidt R.E., Grimbacher B., Witte T., Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 (2017) 7–18
13. Soler-Palacín P., et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory research*, 2018, 19.1: 219.
14. Wood P., et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410
15. Yazdani R., et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2017, 27.4: 213-224.



# **CARDIOVASCULAR SYNDROMES WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

## **MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE ÎN IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE**

**Iulia Rodoman<sup>1,2</sup>, Lucia Pîrțu<sup>1,2</sup>, Victoria Sacară<sup>2</sup>, Svetlana Șciuca<sup>1,2</sup>, Ina Palii<sup>1,2</sup>**

1. Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova
2. Institute of Mother and Child

### **Summary**

The medical community generally identified a rising amount of patients with primary immune deficiency (PID) and cardiovascular system (CVS) comorbidities last year. These CVS malformations might be explained by infectious or autoimmune etiologies, genetic aspects, and the immune system participating in the CVS tissue development. Here, we describe combinations of immune and CVS defects from comprehensive literature.

In addition to some famous combinations of PID with CVS abnormalities, such as DiGeorge syndrome and CHARGE anomaly, here are described CHD in combination with Omenn syndrome, DNA repair defects, common variable immunodeficiency, Roifman syndrome, and others. Moreover, we describe the vascular anomalies in chronic mucocutaneous candidiasis, chronic granulomatous disease, and Wiskott–Aldrich syndrome.

In conclusion, the expanding range of PID needs advanced attention to the potential CVS involvement as an essential benefactor in diagnosing and managing the disease.

## **Introduction**

Primary immunodeficiency diseases encompass a broad spectrum of inheritable disorders commonly associated with susceptibility to infections, malignancies, and immune dysregulation. Therefore, early recognition and correction of immune deficiency are essential. Patients with serious T-cell immune deficiency, such as severe combined immunodeficiency (SCID), should be treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or autologous gene therapy. In contrast, antibody deficiency can be corrected by immunoglobulin replacement. The critical role of the immune system in the functioning of numerous organs and systems, as well as the effects of genetic implication, contributes to the multisystem abnormalities often observed in patients with PID.

Additionally, the nonimmune abnormalities can be a clue to establishing the specific etiology of the PID, anticipating potential complications, or choosing the best treatment options. Indeed, nonimmune neurological, bone, gastrointestinal, skin, and endocrine abnormalities are often associated with PIDs, such as purine nucleoside phosphorylase deficiency, adenosine deaminase deficiency, cartilage–hair hypoplasia, ectodermal dysplasia, etc. In recent years, particularly with the significant increase in PID for which molecular defects are identified, many PID conditions are associated with CVS abnormalities.

Here we provide a comprehensive review of PID associated with CVS defects. The review was performed using the PubMed database. The International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency classification system was used for searching articles reporting PID associated with cardiac or vascular malformations. Additional associations were identified through an open PubMed search by combining terms such as “primary immunodeficiency” and “cardiac,” “heart,” or “vascular.”

The review is intended for both cardiologists and immunologists. Therefore, following a brief description of the clinical features, the immunological and CVS abnormalities are provided.

### **Predominantly T lineage defects**

#### ***Omenn syndrome***

*Description:* Omenn syndrome (OMIM# 603554) was described by the first time by Gilbert Omenn in a child of consanguineous parents [1]. It is characterized by generalized severe erythroderma, lymphadenopathy, eosinophilia, hepatosplenomegaly, failure to thrive, diarrhea, and alopecia [2].

*CVS abnormalities:* Cardiac manifestations of Omenn syndrome have rarely been described. An infant with Omenn syndrome was found to have biventricular hypertrophy, low FE VS, and severe sinus bradycardia, possibly secondary to eosinophilic endomyocardial disease caused [3]. Another case of a 3-month-old girl with Omenn syndrome was described with right ventricular thrombosis. An echocardiographic study revealed a round structure that filled the apex and corpus of the right ventricle, which is an uncommon finding in Omenn syndrome [4]. An infant was admitted to the hospital at 25 days of life with an initial diagnosis of congenital ichthyosis, then diagnosed with Omenn syndrome did not perform bone marrow examination because of a short episode of cardiac arrest during a biopsy procedure with effective reanimation procedures [2].

#### ***Calcium channel deficiency***

*Description:* ORAI-1 deficiency (OMIM# 610277) is an autosomal recessive form of SCID characterized by recurrent infections in infancy, congenital muscular hypotonia, developmental delay, and failure to thrive [5].

*CVS abnormalities:* CVS abnormalities have not been described in ORAI-1 deficient patients; however, it was demonstrated that inactivation of the highly conserved zebrafish orthologue of ORAI1 resulted in severe heart failure, reduced

ventricular systolic function, bradycardia, and skeletal muscle weakness [6]. Another study's results reveal a critical role of ORA1 in fine-tuning cardiac remodeling. They indicate an inverse mode of action between early developmental stages and disease progression in adulthood, as it operates as a crucial mediator for the hypertrophic response in embryonic myocytes but as a limiting determinant in hypertrophy and fibrosis in neurohumoral evoked cardiac pathology in adults [7].

### ***Chronic mucocutaneous candidiasis***

*Description:* Chronic mucocutaneous candidiasis is a group of diseases represented by recurrent *Candida* infections of the skin, nails, and mucous membranes, which may occur in infancy or later and are frequently accompanied by autoimmune endocrine anomalies (hypoparathyroidism and adrenal insufficiency) [8].

*CVS abnormalities:* Grouhi et al. described a brain biopsy in one patient that demonstrated periarterial mononuclear cell infiltrates, which is suggestive of endarteritis, and another two patients with chronic mucocutaneous candidiasis with cerebral vasculitis and severe neurologic sequelae [9].

### **STK-4 deficiency**

*Description:* Autosomal recessive mutations in STK4, known as MST1 (OMIM# 614868), were found among some consanguineous families with frequent bacterial and viral infections, mucocutaneous candidiasis, cutaneous warts, and skin abscesses and congenital heart disease (CHD) [10].

*CVS abnormalities:* According to Heallen, STK4 is activated by Rassf1A in the heart, promoting apoptosis in cardiac cells and inhibiting cardiac fibroblast proliferation, thus controlling cardiac remodeling and mutations in other murine genes in the STK4/Hippo pathway, also lead to heart defects [11]. Routine echocardiography of 3 patients in Abdollahpour's study identified structural cardiac abnormalities, including atrial septal defect type II, patent foramen ovale, and patent foramen ovale associated with mitral, tricuspid, and pulmonary insufficiency [10]. Sherkat et al.

reported an extraordinary case of primary cardiac T-cell lymphoma and atrial septal defect in an 11-year-old girl with STK4 deficiency, a typical non-Hodgkin type involving just the heart or pericardium without confirmation of extracardiac involvement. The echocardiogram showed a large tumor mass on the right ventricular outflow tract (RVOT). Unfortunately, removing it was impossible, so a Glenn shunt was inserted for RVOT obstruction compensation [12].

## **DNA repair defects**

### ***Ataxia–telangiectasia***

*Description:* Ataxia–telangiectasia is a well-described autosomal recessive disorder characterized by cerebellar ataxia, telangiectasia, oculomotor apraxia, and increased susceptibility to ionizing radiation, predisposition to cancer, insulin resistance, immune deficiency, and premature aging (OMIM# 208900) [13]. Recent studies have provided insight into the dynamic role ATM plays in cardiac remodeling following insults such as  $\beta$ -AR stimulation and MI, indicating that ATM modulates cardiac remodeling by affecting inflammatory response, apoptosis, fibrosis, and hypertrophy in the heart [13].

*CVS abnormalities:* Bastianon reported a case of ataxia–telangiectasia with mitral valve prolapse, mitral regurgitation, and tricuspid regurgitation [14]. Also, carriers of mutations in a single allele AT-mutated kinase are more exposed to ischemic heart disease [15].

### ***Nijmegen breakage syndrome***

*Description:* Nijmegen breakage syndrome (OMIM# 251260) is a rare AR-genetic disorder caused by mutations within nibrin, a DNA damage repair protein. Hallmarks of Nijmegen breakage syndrome include chromosomal instability and clinical manifestations such as growth retardation, immunodeficiency, and progressive microcephaly [16].

*CVS abnormalities:* Cernakova et al. reported a case of a newborn with hypotrophy and somatic stigmatization: microcephaly, facial dysmorphism, foramen ovale apertum, and Nijmegen breakage syndrome [17].

## **Predominantly antibody deficiencies**

### ***Common variable immunodeficiency***

*Description:* Common variable immunodeficiency disorder (CVID) is diverse in its clinical presentation and the kinds of deficiency. It is a primary humoral immunodeficiency disorder characterized by decreased serum levels of IgG, IgA, and IgM, frequent sinopulmonary infections, autoimmune disorders, granulomatous diseases, improved risk of malignancy, and impaired antibody response despite the adequate number of B cells [18].

*CVS abnormalities:* In the Cambray-Gutiérrez's study in adults, 17 patients presented with mitral insufficiency and 2 had aortic insufficiency, 24 - tricuspid insufficiency, up to 12 - pulmonary valve insufficiency, and 8 - pulmonary arterial hypertension [19]. In another clinical case reported by Tsai, CVID is associated with systemic infections, autoimmune diseases, and perpetuated atrial fibrillation [20]. Iranian PID Registry reported 5 CVID patients with a medical history of acute pericarditis from 337 CVID-registered patients [21].

## **Predominantly defects of neutrophils/macrophages number and function**

### ***Barth syndrome***

*Description:* Barth syndrome (OMIM# 302060) is an X-linked autosomal recessive disease characterized by cardiomyopathy, skeletal myopathy, neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. Barth syndrome (BTHS) patients have a high mortality rate throughout infancy, primarily related to progressive cardiomyopathy and a severely weakened immune system [22].

*CVS abnormalities:* According to the report from the Barth Syndrome Registry in 2012, 70% of BTHS patients were recognized as having cardiomyopathy in the first year of life, and 12% required cardiac transplantation [23]. The most common cardiomyopathy presented in BTHS is dilated cardiomyopathy (DCM), characterized by the weakening of the heart muscle and enlarged ventricles [24], [25]. Additionally, BTHS patients sometimes present left ventricular noncompaction and less frequently have hypertrophic and restrictive cardiomyopathy [24], [26]. Other cardiac issues include arrhythmia, prolonged corrected QT interval, endocardial fibroelastosis, sudden cardiac arrest, and fetal cardiomyopathy with or without intrauterine fetal demise [24].

### ***Cohen syndrome***

*Description:* Cohen syndrome (OMIM# 216550) is an autosomal recessive disorder initially described as a syndrome including obesity, hypotonia, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. Leukopenia, especially neutropenia, was later described as a feature of Cohen syndrome [27].

*CVS abnormalities:* Heart defects reported in Cohen syndrome include decreased left ventricular function with age, valvular defects (such as a floppy mitral valve and mitral regurgitation), vascular defects including a dilated descending aorta, cardiac systolic murmurs, ST segment abnormalities (ST-segment depression, T-wave inversion), essential hypertension, and pulmonary hypertension [28]–[33]. Patients also tend to have decreased high-density lipoprotein levels and often meet several criteria for metabolic syndrome [34].

### ***Shwachman–Diamond syndrome***

*Description:* Shwachman–Diamond syndrome (SDS) is an autosomal recessive disorder (OMIM# 260400) described with neutropenia, severe exocrine pancreatic insufficiency, liver abnormalities, and bone marrow failure or myelodysplastic syndrome [35]. The earliest clinical manifestation of the disease usually occurs in infancy as pancytopenia, with the majority being neutropenic, which makes patients

susceptible to infections, malabsorption, leukemia, failure to thrive, and rib cage abnormalities. Other rare associations are cardiac pathology and severe hepatic dysfunction, although mild hepatomegaly and elevated transaminases have also been reported in the literature [36], [37].

*CVS abnormalities:* Cardiac involvement in SDS is not well documented. However, some fatal cases have been recorded in literature [38], [39]. A retrospective and prospective study carried out by Ryan et al. on 17 cases, which were first analyzed retrospectively based on their data and then followed up for some time to document their cardiac changes using echocardiographic measures, showed that there was abnormal systolic dysfunction in 33% of these patients [40]. Atrioventricular septal defect involvement has also been reported in patients with SDS [41]. A study by Toiviainen-Salo on myocardial function in SDS patients established that no abnormalities were found in the myocardial structure and the cardiac anatomy of these patients. However, they observed alterations in the right ventricular diastolic function at rest and a decreased left ventricular contractility during exercise [42]. All this evidence shows cardiac involvement in SDS, and clinicians should closely monitor such patients as this can lead to dire complications.

### ***WHIM syndrome***

*Description:* (WHIM) syndrome is an autosomal dominant rare combined primary immunodeficiency disorder named by an acronym for the diagnostic tetrad of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis, that is characterized by difficult-to-treat warts, low IgG levels, recurrent bacterial infections, and neutropenia [43].

*CVS abnormalities:* Severe cardiac conotruncal malformations (Tetralogy of Fallot and double aortic arch) were present in 2 different reports from unrelated pedigrees with other CXCR4 mutations [44], [45].

### **Well-defined syndromes with immunodeficiency**



### ***DiGeorge syndrome***

*Description:* DiGeorge syndrome (DGS, OMIM# 188400) or 22q11.2 deletion syndrome (DS 22q11.2) is a rare condition caused by the q11.2 region missing in chromosome 22. It affects one in 4000 live newborns. Among the clinical presentations of this syndrome are anomalies in the parathyroid glands, the palate, the heart, and the thymus. Therefore, it is also called velocardiofacial syndrome or DiGeorge syndrome. Features commonly identified among patients with 22q11.2 microdeletion include ophthalmologic and renal abnormalities, developmental delay, learning disabilities, schizophrenia, and bipolar disorders, as well as skeletal defects (palate abnormalities or short stature). In addition, patients also have typical dysmorphic facial features, including micrognathia, low-set ears, telecanthus with short palpebral fissures, and upward or downward-slanting eyes with short philtrum and small mouth [46].

*CVS abnormalities:* It is well known that the most common cardiac defects seen in patients with 22q11.2DS are conotruncal defects, including tetralogy of Fallot, pulmonary atresia with ventricular septal defect, interrupted aortic arch, mainly type B, truncus arteriosus, and conoventricular VSD [47]. Other cardiovascular anomalies have been reported in patients with 22q11.2DS, including hypoplastic left heart syndrome, transposition of great arteries, double outlet right ventricle, total anomalous pulmonary venous connection, atrial septal defect, tricuspid atresia, pulmonary valve stenosis, bicuspid aortic valve or aortic valve stenosis [48]. In Butensky's study, which included 85 patients with DGS, of which 5 (7.4%) had an aortic arch anomaly (3 of them with evidence of aortic root dilation), only one (2.2%) was found to have CHD (isolated bicuspid aortic valve without stenosis) [49].

### ***CHARGE syndrome***

*Description:* CHARGE syndrome (OMIM# 214800) is characterized by a pattern of congenital anomalies (Coloboma of the eye, Heart defects, atresia of the choanae, Retardation of growth, Genital abnormalities, and Ear abnormalities). De novo

mutations of chromodomain helicase DNA binding protein 7 (CHD7) are the primary cause of CHARGE syndrome. The clinical phenotype is highly variable, including a wide spectrum of congenital heart defects.

*CVS abnormalities:* The spectrum of congenital heart disease is highly variable in CHARGE syndrome and encompasses mild cardiac malformations that may not require intervention to more severe malformations that require cardiothoracic surgery in infancy. Conotruncal defects (31–42%) and atrioventricular septal defects (13–17%) with associated or isolated PDA and aortic arch abnormalities are seen more frequently in individuals with CHARGE than the entire population of patients with congenital heart disease [48]. The most extensive study of individuals with CHARGE syndrome examining the spectrum of congenital heart defects included 299 individuals with CHARGE syndrome and demonstrates the over-representation of conotruncal defects and ASD/VSDs [50].

### ***Roifman syndrome***

*Description:* Roifman syndrome (OMIM# 300258) is characterized by antibody deficiency, spondyloepiphyseal dysplasia, growth retardation, retinal dystrophy and associated manifestations that include intellectual disability, dysmorphic features, and hypogonadism [50].

*CVS abnormalities:* An adolescent boy with Roifman Syndrome was reported with left ventricular noncompaction and heart failure [51].

## **Conclusion**

In conclusion, the large spectrum of PID requires increased alertness to the possibility of CVS involvement as an essential contributor to the prognostic and management of these patients.

## Bibliography

1. Omenn GS. Familial Reticuloendotheliosis With Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1965 Aug 19;273:427-32. doi: 10.1056/NEJM196508192730806. PMID: 14328107.
2. Szaflarska A, Noworolska APD, Kowalczyk D, Zembala M, van der Burg M, van Dongen JJM. Omenn's syndrome in cousins: different clinical course and identical RAG1 mutation. *Pediatrics Polska*. (2009). 84:367–72. doi: 10.1016/S0031-3939(09)70126-X
3. Brückmann C, Lindner W, Roos R, Permanetter W, Haas RJ, Haworth SG, Belohradsky BH. Severe pulmonary vascular occlusive disease following bone marrow transplantation in Omenn syndrome. *Eur J Pediatr*. 1991 Feb;150(4):242-5. doi: 10.1007/BF01955521. PMID: 2029913.
4. Kilic SS, Cil E, Meral A, Villa A. Cardiac thrombus in Omenn syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2005 Sep-Oct;26(5):694-7. doi: 10.1007/s00246-005-0868-9. PMID: 16088419.
5. McCarl CA, Picard C, Khalil S, Kawasaki T, Röther J, Papolos A, Kutok J, Hivroz C, Ledest F, Plogmann K, Ehl S, Notheis G, Albert MH, Belohradsky BH, Kirschner J, Rao A, Fischer A, Feske S. ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1311-1318.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.007. PMID: 20004786; PMCID: PMC2829767.
6. Völkers, M., Dolatabadi, N., Gude, N., Most, P., Sussman, M. A., & Hassel, D. (2012). Orail deficiency leads to heart failure and skeletal myopathy in zebrafish. *Journal of Cell Science*, 125(2), 287-294. <https://doi.org/10.1242/jcs.090464>
7. Segin, S., Berlin, M., Richter, C., Medert, R., Flockerzi, V., Worley, P., Freichel, M., & Camacho Londoño, J. E. (2020). Cardiomyocyte-Specific Deletion of Orail Reveals Its Protective Role in Angiotensin-II-Induced Pathological Cardiac Remodeling. *Cells*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/cells9051092>
8. Liu L, Okada S, Kong XF et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011 Aug 1;208(8):1635-48. doi: 10.1084/jem.20110958. Epub 2011 Jul 4. PMID: 21727188; PMCID: PMC3149226.
9. Grouhi M, Dalal I, Nisbet-Brown E, Roifman CM. Cerebral vasculitis associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Pediatr*. 1998 Oct;133(4):571-4. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70072-1. PMID: 9787702.
10. Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, et al. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3450-7. doi: 10.1182/blood-2011-09-378158. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22294732; PMCID: PMC3325036.

11. Heallen T, Zhang M, Wang J, et al. Hippo pathway inhibits Wnt signaling to restrain cardiomyocyte proliferation and heart size. *Science*. 2011 Apr 22;332(6028):458-61. doi: 10.1126/science.1199010. PMID: 21512031; PMCID: PMC3133743.
12. Sherkat R, Sabri MR, Dehghan B, et al. EBV lymphoproliferative-associated disease and primary cardiac T-cell lymphoma in a STK4 deficient patient: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(48):e8852. doi: 10.1097/MD.0000000000008852. PMID: 29310365; PMCID: PMC5728766.
13. Thrasher P, Singh M, Singh K. Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase: Role in Myocardial Remodeling. *J Rare Dis Res Treat*. 2017;2(1):32-37. Epub 2016 Dec 16. PMID: 29152614; PMCID: PMC5690556.
14. BASTIANON V, GIGLIONI E, BUSINCO L, et al. Cardiac Anomalies in Ataxia-Telangiectasia. *Am J Dis Child*. 1993;147(1):20-21. doi:10.1001/archpedi.1993.02160250022008
15. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 21;133(10):770-8. doi: 10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00009. PMID: 11085839.
16. Martins S, Erichsen L, Datsi A, Wruck W, Goering W, Chatzantonaki E, de Amorim VCM, Rossi A, Chrzanowska KH, Adjaye J. Impaired p53-Mediated DNA Damage Response Contributes to Microcephaly in Nijmegen Breakage Syndrome Patient-Derived Cerebral Organoids. *Cells*. 2022 Feb 25;11(5):802. doi: 10.3390/cells11050802. PMID: 35269426; PMCID: PMC8909307.
17. Cernakova I, Kvasnicova M, Lovasova Z, Badova N, Drabek J, Bouchalova K, Trojanec R, Hajdich M. A duplication dup(4)(q28q35.2) de novo in a newborn. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006 Jul;150(1):113-6. doi: 10.5507/bp.2006.016. PMID: 16936912.
18. Pescador Ruschel MA, Vaqar S. Common Variable Immunodeficiency. 2022 Jul 4. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31747194.
19. Cambray-Gutiérrez JC, Fernández-Muñoz MJ, Del Rivero-Hernández LG, López-Pérez P, Chávez-García AA, Segura-Méndez NH. Cardiopatías estructurales y funcionales en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable [Structural and functional heart diseases in adult patients with common variable immunodeficiency]. *Rev Alerg Mex*. 2015 Apr-Jun;62(2):91-7. Spanish. PMID: 25958371.
20. Tsai, J., Nguyen, N.H. and Dylewski, J.R. (2020), The Correlation between Common Variable Immunodeficiency and Atrial Fibrillation: Cardiac Implantable Electronic Devices-associated infection by *Stenotrophomonas maltophilia*: A case report. *The FASEB Journal*, 34: 1-1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.06870>

21. Ramzi N, Yazdani S, Talakoob H, Jamee M, Karim H, Azizi G. Acute pericarditis: A peculiar manifestation of common variable immune deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021 May 1;49(3):115-119. doi: 10.15586/aei.v49i3.99. PMID: 33938196.
22. Jan Dudek, Christoph Maack, Barth syndrome cardiomyopathy, *Cardiovascular Research*, Volume 113, Issue 4, 15 March 2017, Pages 399–410, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx014>
23. Roberts AE, Nixon C, Steward CG, Gauvreau K, Maisenbacher M, Fletcher M, Geva J, Byrne BJ, Spencer CT. The Barth Syndrome Registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2726-32. doi: 10.1002/ajmg.a.35609. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23045169.
24. Clarke, S.L., Bowron, A., Gonzalez, I.L. et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 8, 23 (2013). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-23>
25. Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, Veevers J, Fang X. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 8;13(4):656. doi: 10.3390/genes13040656. PMID: 35456462; PMCID: PMC9030331.
26. Taylor C, Rao ES, Pierre G, Chronopoulou E, Hornby B, Heyman A, Vernon HJ. Clinical presentation and natural history of Barth Syndrome: An overview. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Jan;45(1):7-16. doi: 10.1002/jimd.12422. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34355402.
27. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen Syndrome: Review of the Literature. *Cureus*. 2018 Sep 18;10(9):e3330. doi: 10.7759/cureus.3330. PMID: 30473963; PMCID: PMC6248805.
28. Kivitie-Kallio S, Eronen M, Lipsanen-Nyman M, Marttinen E, Norio R. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet*. 1999 Jul;56(1):41-50. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.560106.x. PMID: 10466416.
29. Kivitie-Kallio S, Eronen M, Lipsanen-Nyman M, Marttinen E, Norio R. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet*. 1999 Jul;56(1):41-50. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.560106.x. PMID: 10466416.
30. Schlichtemeier TL, Tomlinson GE, Kamen BA, Waber LJ, Wilson GN. Multiple coagulation defects and the Cohen syndrome. *Clin Genet*. 1994 Apr;45(4):212-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04026.x. PMID: 8062442.
31. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet*. 2001 Aug 1;102(2):125-35. doi: 10.1002/1096-8628(20010801)102:2<125::aid-ajmg1439>3.0.co;2-0. PMID: 11477603.
32. Sack J, Friedman E. Cardiac involvement in the Cohen syndrome: a case report. *Clin Genet*. 1980 May;17(5):317-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.1980.tb00156.x. PMID: 7438489.

33. Cokkinos P, Gkouziouta A, Karavolias G, Kariofillis P, Voudris V. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in a young patient with the Cohen syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2013 Mar-Apr;54(2):143-6. PMID: 23557616.
34. Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Jegou G, El Chehadeh-Djebbar S, Marle N, Carmignac V, Deckert V, Brindisi MC, Edery P, Ghoumid J, Blair E, Lagrost L, Thauvin-Robinet C, Duplomb L. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Hum Mol Genet*. 2015 Dec 1;24(23):6603-13. doi: 10.1093/hmg/ddv366. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358774.
35. Lawal OS, Mathur N, Eapi S, Chowdhury R, Malik BH. Liver and Cardiac Involvement in Shwachman-Diamond Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Jan 16;12(1):e6676. doi: 10.7759/cureus.6676. PMID: 32104616; PMCID: PMC7026866.
36. Ryan TD, Jefferies JL, Chin C, Sticka JJ, Taylor MD, Harris R, Moore J, Goodridge E, Mount L, Bolyard AA, Otto B, Jones A, Shimamura A, Davies S, Myers K. Abnormal circumferential strain measured by echocardiography is present in patients with Shwachman-Diamond syndrome despite normal shortening fraction. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jul;62(7):1228-31. doi: 10.1002/pbc.25456. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25732529; PMCID: PMC4819242.
37. Revert Lazaro F, Perez Monjardin E, Perez AP 2006 [Hypertransaminasemia as a manifestation of Shwachman-Diamond syndrome]. *An Pediatr (Barc)* 64: 481–484
38. Savilahti E, Rapola J. Frequent myocardial lesions in Shwachman's syndrome. Eight fatal cases among 16 Finnish patients. *Acta Paediatr Scand*. 1984 Sep;73(5):642-51. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb09989.x. PMID: 6485783.
39. Kopel L, Gutierrez PS, Lage SG. Dilated cardiomyopathy in a case of Shwachman-Diamond syndrome. *Cardiol Young*. 2011 Oct;21(5):588-90. doi: 10.1017/S1047951111000308. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21486516.
40. Kopel L, Gutierrez PS, Lage SG. Dilated cardiomyopathy in a case of Shwachman-Diamond syndrome. *Cardiol Young*. 2011 Oct;21(5):588-90. doi: 10.1017/S1047951111000308. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21486516.
41. Le Gloan L, Blin N, Langlard JM. Atrioventricular septal defect in a case of Shwachman-Diamond syndrome. *Cardiol Young*. 2014 Jun;24(3):549-51. doi: 10.1017/S104795111300084X. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23803361.
42. Toiviainen-Salo S, Pitkänen O, Holmström M, Koikkalainen J, Lötjönen J, Lauerma K, Taskinen M, Savilahti E, Smallhorn J, Mäkitie O, Kivistö S. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Oct;51(4):461-7. doi: 10.1002/pbc.21686. PMID: 18646182.
43. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, Murphy PM. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J Clin Immunol*.

2019 Aug;39(6):532-556. doi: 10.1007/s10875-019-00665-w. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313072; PMCID: PMC6698215.

44. Beaussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E, Rohrlich PS, Daltroff G, Plantier I, Dupuy A, Kerob D, Beaupain B, Bordigoni P, Fouyssac F, Delezoide AL, Devouassoux G, Nicolas JF, Bensaid P, Bertrand Y, Balabanian K, Chantelot CB, Bachelerie F, Donadiou J. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Sep 25;7:71. doi: 10.1186/1750-1172-7-71. PMID: 23009155; PMCID: PMC3585856.

45. Badolato R, Dotta L, Tassone L, Amendola G, Porta F, Locatelli F, Notarangelo LD, Bertrand Y, Bachelerie F, Donadiou J. Tetralogy of fallot is an uncommon manifestation of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *J Pediatr.* 2012 Oct;161(4):763-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.058. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22748845; PMCID: PMC3458406.

46. Cortés-Martín J, Peñuela NL, Sánchez-García JC, Montiel-Troya M, Díaz-Rodríguez L, Rodríguez-Blanke R. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2022 Aug 3;9(8):1168. doi: 10.3390/children9081168. PMID: 36010058; PMCID: PMC9406687.

47. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, Lambiase C, Calcagni G, Trezzi M, Carotti A, Crowley TB, Zackai EH, Goldmuntz E, Gaynor JW, Digilio MC, McDonald-McGinn DM, Marino B. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018 Oct;176(10):2087-2098. doi: 10.1002/ajmg.a.38662. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29663641; PMCID: PMC6497171.

48. Butensky A, de Rinaldis CP, Patel S, Edman S, Bailey A, McGinn DE, Zackai E, Crowley TB, McDonald-McGinn DM, Min J, Goldmuntz E. Cardiac evaluation of patients with 22q11.2 duplication syndrome. *Am J Med Genet A.* 2021 Mar;185(3):753-758. doi: 10.1002/ajmg.a.62032. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33369133.

49. Corsten-Janssen N, Kerstjens-Frederikse WS, du Marchie Sarvaas GJ, Baardman ME, Bakker MK, Bergman JE, Hove HD, Heimdal KR, Rustad CF, Hennekam RC, Hofstra RM, Hoefsloot LH, Van Ravenswaaij-Arts CM, Kapusta L. The cardiac phenotype in patients with a CHD7 mutation. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013 Jun;6(3):248-54. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000054. PMID: 23677905.

# MANIFESTĂRI CUTANATE LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

## CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

<sup>1</sup>Mircea Bețiu, <sup>1,2</sup>Cristina Tomacinschii, <sup>1,2</sup>Svetlana Șciuca

1. USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Moldova
2. Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova

### Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) sau erorile înnăscute ale imunității sunt un grup de tulburări moștenite caracterizat prin defecte ale componentelor imunității înnăscute și/sau adaptive, care se manifestă în mod clasic cu infecții recurente, severe sau neobișnuite. Aceste infecții pot implica adesea pielea. IDP se pot prezenta și cu complicații cutanate neinfecțioase, dintre care eczema este cea mai frecventă.

### Summary

Primary immunodeficiencies (PIDs) or inborn errors of immunity are a group of inherited disorders characterized by defects in components of innate and/or adaptive immunity, classically manifesting with recurrent, severe, or unusual infections. These infections can often involve the skin. PID can also present with non-infectious skin complications, of which eczema is the most common.

### Introducere

Imunodeficiențele primare (IDP), numite acum erori înnăscute ale imunității, reprezintă un grup heterogen de tulburări moștenite caracterizate prin defecte ale componentelor imunității înnăscute și/sau adaptive [1].



Manifestările cutanate sunt frecvente în imunodeficiențele primare, afectând între 40-70% dintre pacienții. Într-o serie de 130 de copii cu imunodeficiență primară, *Berron-Ruiz și colab.* au raportat prezența modificărilor cutanate la 69% dintre acești pacienți [4]. *Moin și colab.* a descris anomalii dermatologice la 40,5% dintr-o serie de 210 copii cu imunodeficiențe [2]. *Al-Herz și colab.* au identificat manifestări cutanate la 48 % din 128 de pacienți pediatrici cu IDP [3].

De ce ar fi pielea atât de des afectată în IDP, ar fi o întrebare cheie, dar își are răspuns datorită cunoștințelor despre faptul că pielea are un sistem imun complex care protejează gazda pe lângă faptul că este o barieră fizică împotriva mediului extern. Sistemul imun al pielii are elemente atât ale sistemului înăscut cât și adaptiv, localizate în epiderm și derm. Celulele imune cheie din epidermă sunt: celulele dendritice epidermice (celule Langerhans) și keratinocite, iar în derm: celulele dendritice dermice, limfocite: celule T, celule B, celule natural killer (NK) și mastocitele. În plus există un trafic continuu de celule imune între piele, ganglionii limfatici drenați și circulația sangvină [5].

Defectele sistemului imunitar îi fac pe pacienții cu IDP mai predispuși la infecții recurente, neobișnuite, prelungite sau severe care frecvent implică pielea. Pot manifesta, de asemenea, semne cutanate neinfecțioase (eczema, eritrodermie, granuloame cutanate, displazie a pielii, părului și unghiilor, afecțiuni autoimune, vasculită).

### **Eczema în IDP**

Eczema este o constatare foarte frecventă în populația pediatrică generală, cu o prevalență estimată la aproximativ 11 %. Pare să fie și mai frecventă în populațiile pediatrice cu IDP, afectând între 13-22% din cohortele IDP studiate [1-3]. Eczema este o manifestare preponderent în sindromul hiper IgE, sindromul Wiskott Aldrich, IPEX (dereglare imună, enteropatie, poliendocrinopatie, X-linkat) și sindrom Netherton.

Sindromul Wiskott Aldrich reprezintă o imunodeficiență primară de tip combinat, cu transmitere X-linkată, cauzată de o mutație a proteinei WAS (WASp). Fenotipul clasic

al lui Wiskott-Aldrich include trombocitopenia cu trombocite mici, eczeme, infecții recurente și risc crescut de afecțiuni autoimune și malignități. Cea mai frecventă manifestare cutanată este eczema, care apare la 71% dintre pacienți. Complicațiile hemoragice, inclusiv epistaxis, echimoze, peteșii și hemoragie apar la mai mult de 80% [6].

IPEX (dereglare imună, poliendocrinopatie, enteropatie, X-linkat) se manifestă în copilărie cu enteropatie, eczeme și manifestări autoimune severe (citopenii, diabet zaharat de tip 1, hepatită autoimună, nefropatie și miopatie). Triada tipică este eczema, diabetul de tip 1 și diareea intratabilă. Manifestările cutanate apar la 70% dintre sugari și pot varia de la eczeme cu plăci lichenificate la psoriazis, cheilită dureroasă și alopecie. Rezistența la tratamentele clasice și pruritul necontrolat sunt frecvente [7].

Sindromul hiper-IgE (anterior sub numele de sindrom Job), se caracterizează prin eczeme, abcese cutanate, pneumonie recurentă care duce la pneumatocele și anomalii ale scheletului și țesutului conjunctiv, cum ar fi fragilitatea oaselor, scolioza și retenția dinților deciduali. Alte manifestări raportate includ o incidență crescută a limfoamelor; anomalii vasculare cum ar fi aneurisme, dilatare și tortuozitate ale arterelor de dimensiuni medii, cum ar fi arterele coronare și cerebrale; boli gastrointestinale (reflux gastroesofagian și esofagită eozinofilă). Cea mai tipică constatare de laborator este un nivel seric crescut al IgE (adesea mai mare de 2000 UI/mL). Eozinofilia poate fi observată la hemoleucograma completă. Nivelurile de imunoglobuline sunt de obicei normale, dar răspunsurile anticorpilor specifici la bacteriile încapsulate pot fi afectate [6].

Întrucât eczema este o manifestare frecvent întâlnită la pacienții imunodeficienți cât și imunocompetenți, societățile de profil au venit cu o serie de semne de alarmă (red flags) care ar indica o posibilă imunodeficiență primară, cum ar fi  $IgE > 2000$  kU/L, în special în primele 3 luni de viață, eritrodermia neonatală, ihtioza congenitală, infecții pulmonare și cutanate recurente în asociere cu anomalii scheletale și retard neruropsihic, infecții severe condiționate de oportuniști și viruși herpetici, asocierea de maladii autoimune, citopenii sau endocrinopatii. Deja în funcție de asocierea unei eczeme care

nu cedează la tratamentul clasic cu careva din cele menționate mai sus există scheme și algoritmuri care ar ajuta la stabilirea unui posibil sindrom Wiskott Aldrich, Hiper IgE, IPEX sau altele [9].

### **Eritrodermia în imunodeficiențe primare**

Eritrodermia este definită ca implicarea mai mult decât 90 % din suprafața totală a corpului cu eritem și/sau scalare. Conform unui studiu eritrodermia la sugar în 48 % din cazuri se datorează imunodeficienței primare, dar de fiecare dată este necesar de efectuat diagnosticul diferențial. Eritrodermia fiind o manifestare clinică a unor posibile infecții, erori înnăscute de metabolism, ihtioze și tulburări inflamatorii ale pielii, reacții de hipersensibilitate la medicamente și imunodeficiențe primare (sindromul Omenn, sindromul Netherton) [10].

Sindromul Omenn (OS), descris pentru prima dată în 1965, la sugari care prezentau eritrodermie generalizată, limfadenopatie, eozinofilie și imunodeficiență combinată, este o afecțiune inflamatorie exagerată care poate fi cauzată de o multitudine de modificări genetice care reduc semnificativ dezvoltarea celulelor T, rezultând o expansiune oligoclonală a celulelor T CD4+. De notat, deși manifestarea cutanată inițială a OS este cel mai frecvent descrisă ca eritrodermie (98%), acest sindrom se poate prezenta cu o erupție eczematoasă neonatală. Recunoașterea precoce a sindromului Omenn este fundamentală pentru a permite efectuarea cât mai rapidă a transplantului medular/celule stem, care este singurul tratament curativ pentru această boală, altfel fatală [11].

Sindromul Netherton sau Comel-Netherton este o tulburare autozomal recesivă provocată de mutația genei SPINK5 care codifică o proteină implicată în funcția de barieră a pielii. Acești bolnavi prezintă încă din copilăria timpurie eritrodermie și diferite niveluri de descuamări. După vârsta de 1 an se dezvoltă anomalii ale firului de păr (păr de bambus-tricorexis invaginata). Unii pacienți prezintă și ihtioză congenitală. În sindromul Netherton, erupția cutanată clasică numită „ihtioză liniară circumflexă” (ILC) se dezvoltă dintr-o eritrodermie inițială care crește pentru a avea margini circulare

cu descumare. ILC, deși se găsește la până la 80% dintre pacienții cu Netherton, nu este permanentă și tinde să fie migratoare. Alte caracteristici tipice ale acestui sindrom includ infecții recurente, niveluri crescute de IgE, eozinofilie periferică și atopie, inclusiv eczeme [12].

### **Displazia fanerelor pielii în IDP**

O altă categorie de manifestări cutanate neinfecțioase este displazia fanerelor, aceasta poate fi întâlnită într-o serie de imunodeficiențe ca displazia ectodermală, diskeratoza congenitală, sindromul Papillon-Lefevre ș.a.

Caracteristici dermatologice prezente în 77 % din cazurile de displazie ectodermală includ: dermatită atopică sau seboreică recalcitrantă, hipohidroză, anomalii dentare (de exemplu, erupție dentară întârziată, hipodontie, incisivi conici) și alopecie sau hipotricoză. Pielea acestor pacienți tinde să fie palidă, uscată și încrețită. Imunologic, aceștia au defecte imune variabile, fiind predispuși la infecții piogene cu microorganisme încapsulate [13].

În cazul pacienților cu diskeratoză congenitală, din anifestările cutanate predomină pigmentare anormală a pielii care se agravează odată cu vârsta, leucoplazie a mucoasei bucale și distrofie a unghiilor de la mâini și de la picioare. Aceștea pot avea căderea prematură a părului, albire sau gene rare. În cazurile de diskeratoză congenitală, în literatura de specialitate au fost raportate eczeme faciale și ale mâini, insuficiență medulară, fibroză pulmonară și leucemie [14].

### **Granuloame**

Granuloamele cutanate pot fi observate preponderant în boala granulomatoasă cronică, acestea includ dermatita eczematoïda sau seboreica care implica fata si leziuni pustuloase in pliurile pielii. Granuloamele necrozante pot fi cutanate sau interne, acestea din urmă fiind mai frecvente.

Un alt PIDD care se prezintă cu granuloame în 8-22% dintre pacienții săi este imunodeficiența variabilă comună (CVID). Granuloamele apar cel mai frecvent în

plămâni, ganglioni limfatici și splină, deși pielea poate fi, de asemenea, implicată, la fel ca și alte organe precum ficatul, măduva osoasă, rinichii, tractul gastrointestinal și creierul. În CVID, având granuloame, este mai probabil ca acești pacienți să aibă, de asemenea, citopenii autoimune și alte complicații, precum și limfocite B cu memorie scăzută [15].

### **Infecțiile bacteriene ale pielii**

Infecțiile piogene sunt desemnate ca una dintre cele mai frecvente manifestări cutanate în imunodeficiențe. *Al-Herz și colab.* a constatat că infecțiile bacteriene ale pielii sunt semnificativ mai răspândite la pacienții cu defecte congenitale ale fagocitelor, sindromul hiper-IgE și sindromul Wiskott-Aldrich (WAS).

Boala cronică granulomatoasă rezultă din mutația uneia dintre mai multe componente a complexului NADPH oxidază care are ca rezultat fagocite incapabil să distrugă microbii pe care i-au ingerat. În acest tip de imunodeficiență, infecțiile bacteriene recurente sunt frecvente, cu adenită (53%) și abcesul subcutanat de etiologie *S. aureus*, inclusiv *Serratia*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Chromobacterium*, *Enterobacter*, *Nocardia* și *Salmonella* [16].

În categoria defectelor fagocitare este inclusă și adeziunea întârziată a leucocitelor (LAD). Există cel puțin trei sindroame LAD definite, cu o listă în creștere, care rezultă din alte defecte ale proteinei de adeziune. LAD de tip 1, din cauza unei subunități de  $\beta 2$ -integrină defectuoasă, este cea mai comună formă. Pacienții au infecții bacteriene recurente, severe, ale pielii și mucoasei, începând din copilărie, istoricul prototip este cel al separării întârziate a cordonului ombilical. O altă caracteristică distinctă este absența puroiului la locul rănilor. Acești pacienți au o vindecare slabă a rănilor și rate ridicate de mortalitate [17].

## Concluzie

Multe imunodeficiențe primare prezintă manifestări cutanate. Pielea poate servi adesea ca o „fereastră”, oferind medicului o privire asupra stării bolii de bază. Conștientizarea asociațiilor între manifestările cutanate și imunodeficiențe poate duce la detectarea precoce și tratamentul defectelor imunologice grave.

## Bibliografie

1. Picard C et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018;38:96-128.
2. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5:121-6.
3. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol* 2011;28:494-501.
4. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:91-6.
5. Matejuk A. Skin immunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017 Jun 16.
6. Albert, M. H., & Freeman, A. F. (2019). Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and dedicator of cytokinesis 8-(DOCK8) deficiency. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 451. Castagnoli et al. *World Allergy Organization Journal* (2021) 14:100513
7. Wildin, R. S., Smyk-Pearson, S., & Filipovich, A. (2002). Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *Journal of medical genetics*, 39(8), 537-545.
8. Minegishi, Y. (2009). Hyper-IgE syndrome. *Current opinion in immunology*, 21(5), 487-492

9. Castagnoli, Riccardo, et al. "Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists." *World Allergy Organization Journal* 14.2 (2021): 100513.
10. Ott, Hagen. "Guidance for assessment of erythroderma in neonates and infants for the pediatric immunologist." *Pediatric Allergy and Immunology* 30.3(2019):259-268.
11. Aleman, K., Noordzij, J. G., de Groot, R., van Dongen, J. J., & Hartwig, N.. (2001). Reviewing Omenn syndrome. *European journal of pediatrics*, 160(12), 718-725.
12. Saleem, H. M. K., Shahid, M. F., Shahbaz, A., Sohail, A., Shahid, M. A., & Sachmechi, I. (2018). Netherton syndrome: a case report and review of literature. *Cureus*, 10(7).
13. Itthagarun, A., & King, N. M. (1997). Ectodermal dysplasia: a review and case report. *Quintessence International*, 28(9)
14. Auluck, A. (2007). Dyskeratosis congenita: Report of a case with literature review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 12(5), 369-373.
15. Kaplan, H. J. (2021). Common Variable Immunodeficiency with Granulomatous Panuveitis. In *Clinical Cases in Uveitis* (pp. 124-127). Elsevier.
16. Rajani, P. S., & Slack, M. A. (2019). Papulopustular Dermatitis in X-Linked Chronic Granulomatous Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 429
17. Novoa, E. A., Kasbekar, S., Thrasher, A. J., Kohn, D. B., Sevilla, J., Nguyen, T., & Bueren, J. A. (2018). Leukocyte adhesion deficiency-I: a comprehensive review of all published cases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(4), 1418-1420.

# COMPLICAȚII ONCOLOGICE ȘI LIMFOPROLIFERATIVE LA COPILUL IMUNOCOMPROMIS

## COMPLICAȚII ONCOLOGICE ȘI LIMFOPROLIFERATIVE LA COPILUL IMUNOCOMPROMIS

**Rodica Golban, Marin Crangaci**

Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova

### **Rezumat**

Se prezintă cazul clinic al unui copil cu vârsta de 9 ani, primar diagnosticat cu infecția HIV/SIDA, infecția pulmonară cu *M. Tuberculosis* și suspecție la un proces malign hematologic cu amplasare pulmonară. Copilul infectat de la mama HIV pozitivă ce nu a urmat tratament antiretroviral. Copilul de-asemena din focar de infecție cu *M. Tuberculosis*, sora diagnosticată cu tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici. Suspecția la un proces malign hematologic a apărut atunci când s-a depistat leucopenia, trombocitopenia, persistența anemiei și lipsa unei dinamici vădit positive sub tratament antituberculos.

### **Summary**

We present a clinical case of a 9-year-old child, primarily diagnosed with HIV/AIDS infection, pulmonary infection with *M. Tuberculosis* and suspicion of a hematological malignant process with pulmonary involvement. The child became infected through vertical transmission from HIV-positive mother who did not follow antiretroviral treatment. The child also came from the outbreak of *M. Tuberculosis* infection; sister was diagnosed with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes. Suspicion of a hematological malignancy arose when leukopenia, thrombocytopenia,



persistence of anaemia and the lack of an obviously positive trend under antituberculous treatment were detected.

### **Introducere.**

La nivel mondial, principalele cauze ale imunodeficiențelor secundare la copii, la momentul actual, sunt infecția HIV/SIDA și malnutriția. Conform datelor din 2021 - 1,7 milioane copii cu vârsta între 0-14 ani trăiesc cu HIV dintre care doar 52% au acces la TARV.

Printre persoanele ce trăiesc cu infecția HIV 25% - 40% dezvoltă un proces malign. 10% din ei pot dezvolta un limfom non-Hodgkin. Cele mai frecvente forme sunt Limfomul Burkitt (25%); limfomul difuz cu celule B mari (aprox. 70%); Limfomul plasmoblastic, Limfomul B celular indolent și Limfomul T celular ce se întâlnesc în mai puțin de 5% de cazuri.

Predominanța limfoamelor B-celulare se explică prin hiperstimularea limfocitelor B în stadiile inițiale ale infecției (ceea ce se manifestă prin hipergamaglobulinemie, CD30 seric majorat). Aproximativ 70%-90% din limfoamele asociate infecției HIV au o agresivitate înaltă (riscul relativ pentru dezvoltarea unui limfom cu agresivitate înaltă la pacienții HIV + este de 110 x mai mare de cât în populația generală)

Riscul de dezvoltare al limfoamelor la pacienții cu CD4 mai mic de 50 copii este de 15 ori mai mare de cât la cei cu CD4 mai mult de 500. Încărcătura virală mai mare de 100000 copii/ml crește semnificativ riscul de dezvoltare a proceselor maligne. Infecția oportunistă cu EBV crește riscul de dezvoltare al limfomului Burkitt cu 30%-40%. Anumite mutații, cum ar fi mutația în gena TP53 (supresor tumoral) se întâlnește la aprox. 60% din cazurile HIV+ și limfoame B celulare.

## **Caz clinic.**

Copilul a fost trimis la spital de nivel terțiar cu diagnosticul: anemie gr. III (Hgb – 36 g/l); bronhopneumonie bilaterală; infecția SARS CoV-2 pozitiv; infecția HIV/SIDA primar depistată (încărcătura virală 4 mln copii; CD4 – 44 celule). Copilul de la sarcina IV, nașterea IV, mama în timpul sarcinii depistată cu infecția HIV. TARV nu a administrat pe motive personale. Copilul nu a fost la evidența infecționistului și nu a administrat TARV. Copilul la internare era cașectizat, cu multiple leziuni pe tot corpul, unele umede, altele minus țesut cu cicatrizare.

Din punct de vedere paraclinic: în hemoleucogramă se atesta anemie, leucopenie ușoară (4,00) cu segmente 81%; limfopenie, VSH 80 și trombocitele 150. În dinamică, pe fundal de terapie antibacteriană, suportivă și de substituție leucocitele 5,3 cu creșterea nivelului segmentatelor la 89%, hemoglobina 117, VSH 48 și trombocitopenie 57. După 3 luni de tratament antibacterian s-a atestat leucopenie 2,4 cu trombocitopenie ușoară 140, hemoglobina 95 și VSH 48.

Din punct de vedere radiologic: la internare – pneumonie bilaterală polisegmentară; în dinamică starea cu ameliorare. La primul CT pulmonar s-a determinat infiltrație pulmonară complicată cu distrucție în S3 pe dreapta (TB?). Cavitate aerică în S3 pe dreapta de 1,1 cm, cu nivel hidroaeric și semne de comunicare cu arborele bronșic. Limfadenopatie mediastinală subcentrimetrică. În dinamică la CT pulmonar se atestă afectarea segmentelor S4, S5 pe dreapta și segmentele S5, S8, S10 pe stânga. În segmentele bazale se atestă bronșiectazii (s9 pe dreapta cilindrice și sacciforme), În S3 și S4 se mențin arii de consolidare neuniformă, fără semne de distrucție (35x33x25 mm). Ganglioni brahiocefalici 7-8mm, paratraheali 9 mm – 13,5mm; subcarinali – 12mm.

La CT abdominal se determină hepatosplenomegalie cu limfadenopatie abdominală (de la 4 la 14,8 mm) și demineralizarea intensă în regiunea L3.

Lavajul bronșic testat la BAAR, 6 probe negative; Quantiferon test – negativ, GenXpert – negativ; 6 culturi clasice negative și BACTEC negativ. Lipoarabinomanul – 2 teste pozitive la interval de 5 luni pe fundal de tratamente specifice.

LAM pozitiv în urină reprezintă un test screening pentru depistarea TB active la pacienții cu valori ale CD4 mai mici de 100 copii. Luând în calcul rezultatul pozitiv, sora primar depistată cu TB GLIT, tabloul radiologic s-a luat decizia de a începe tratamentul antiTB. Din cauza lipsei unui răspuns radiologic adecvat, micșorarea hepatosplenomegaliei, normalizarea indicilor hematologici după administrarea tratamentului cu glucocorticoستيroizi și apariția demineralizării în L3 s-a decis consultația Oncohematologului.

La prima consultație, luând în calcul hemoleucograma normală (Leuc. 5,7; Limf. 1,4; Eritr. 3,61; Tromb. – 324; Nesegm. 11%, Segm. 56%; Eoz. 5%; Monoc.12%) s-a decis efectuarea puncției medulare peste aprox. o lună de sistare a oricărui preparat glucocorticosteroid. În prima medulogramă s-au depistat 24% celule bastice. În medulograma ulterioară (peste 9 și 12 zile) 4% și respectiv 7%.

### **Concluzie.**

Luând în calcul riscul crescut de dezvoltare al limfoamelor non-Hodgkin la pacienții cu HIV/SIDA și posibilitatea de afectare sectorială al măduvei osoase s-a decis efectuarea trepanobiopsiei (în lucru), biopsia țesutului pulmonar sau ganglionilor limfatici, CT abdominal, evaluarea imunoglobulinelor, evaluarea microbiologică la infecțiile fungice.

## Bibliografie

1. Filipovich, A. H., et al. "Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies." *Immunodeficiency* 5.2 (1994): 91-112.
2. Friman, Vanda, et al. "Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies." *Hematological oncology* 34.3 (2016): 121-132.
3. Gangemi, S., A. Allegra, and C. Musolino. "Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency." *Leukemia Research* 39.4 (2015): 389-396.
4. Castelli, Roberto, et al. "HIV-related lymphoproliferative diseases in the era of combination antiretroviral therapy." *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Haematological Disorders)* 20.3 (2020): 175-180.
5. Ribas, Antoni, et al. "Malignant lymphoproliferative diseases in HIV-seropositive patients: a study of 40 cases at a single institution in Spain." *Acta Oncologica* 34.1 (1995): 75-82

**INFECȚIA SARS-COV-2 LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE**  
**SARS-COV-2 INFECTION IN**  
**PRIMARY IMMUNODEFICIENCY CHILDREN**

**Rodica Selvestru, Svetlana Sciuca., Cristina Tomacinschii**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

**Introducere**

COVID-19 a avut un impact dezastruos asupra lumii, cu peste 5 milioane de decese, sute de milioane de persoane infectate și o afectare dramatică a situației economice. COVID-19 a afectat aproape toate țările. Originea virusului fiind în continuare obiectul unui studiu în curs. Ceea ce cunoaștem este că la începutul pandemiei, cei mai mulți copii au fost cruțați inițial, foarte puțini prezentând forme moderate până la severe. Pe măsură ce virusul s-a răspândit la nivel global, majoritatea copiilor sub 18 ani au avut infecție asimptomatică sau forme ușoare, iar spitalizarea a fost rară.

Acei copii care au dezvoltat COVID-19 sever au avut, în general factori de risc, inclusiv maladii respiratorii, neurologice sau tulburări ale sistemului imun. Acest tipar contrastează cu alți virusuri respiratorii, inclusiv virusul respirator sincițial (RSV), virusul gripal și virusul paragripal, despre care se știe că provoacă boli severe la copiii mici.

La întâlnirea mucoasei respiratorii, prin intermediul domeniului de legare la receptor (RBD) al proteinei spike, SARS-CoV-2 se leagă de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) exprimat pe scară largă. Fuziunea ulterioară a membranelor virale și celulare este facilitată de scindarea proteinei spike virale de către proteazele gazdă, cum ar fi serin proteaza 2 transmembranară (TMPRSS2) și catepsina

L, permițând astfel pătrunderea virusului în celulă. Expresia TMPRSS2 în epiteliul căilor respiratorii crește odată cu vârsta [1].

O meta-analiză a 31 de studii de secvențiere a ARN-ului unicelular de la 228 de indivizi fără antecedente de boală pulmonară a arătat, de asemenea, o corelație pozitivă între vârstă și expresia ACE2 în celulele alveolare. Cu toate acestea, distincțiile în exprimarea factorilor de intrare virală între copii și adulți sunt mai puțin clare, deoarece doar unele studii susțin ipoteza că mai puțini receptori ACE2 la copii pot explica pătrunderea virală redusă în plămâni [1].

Deși receptorul ACE2 este esențial pentru pătrunderea în celule, lanțul nu se încheie aici, alte componente virale activând receptorii de recunoaștere, pentru a iniția răspunsul imun înăscut. Proteina învelișului SARS-CoV-2 și proteina spike sunt detectate de receptorul Toll-like 2 (TLR2) și, respectiv, TLR4. Activarea TLR-urilor induce un răspuns intens IFN. Diferențele de semnalizare IFN au fost investigate la copii și adulți cu COVID-19. Adulții cu COVID-19 sever au niveluri circulante mai scăzute de IFN de tip I, care au fost atribuite anticorpilor neutralizanți împotriva IFN-urilor de tip I, precum și secreției reduse de IFN de tip I din celulele dendritice plasmacitoide.

Pierce și colab. au comparat răspunsul imun în secrețiile nazale de la 12 copii și 27 de adulți internați pentru COVID-19 moderat până la sever; copiii au avut o boală mult mai ușoară decât adulții, nefiind nevoie de suport respirator. În comparație cu adulții, copiii din acest studiu au avut o expresie crescută a genelor în aval de IFN-urile de tip I și II. Acest studiu susține în continuare ipoteza că copiii sunt protejați de boli severe datorită răspunsurilor imune înăscute mai puternice care le permit să depășească SARS-CoV-2 [2].

## **Diferențe de vârstă ale componentelor sistemului imun implicate în patogenia COVID-19**

Aceste diferențe de formă și severitate între copii și adulți își au probabil răspuns în diferențele de vârstă ale componentelor sistemului imun. Răspunsurile IFN sunt reduse din momentul nașterii până la vârsta de aproximativ 2 ani. Apoi, între 2 și 5 ani, profilurile citokinelor serice se schimbă spre tip adult, cu o expresie crescută a IFN-urilor de tip I, IL-6 și IL-23 reduse și IL-12 și IL-10 crescute. O reducere a răspunsului IFN apare din nou la adulții > 65 de ani, în parte din cauza reducerilor asociate vârstei ale factorului de reglare a interferonului 8 (IRF8). În plus, pe măsură ce persoanele îmbătrânesc, receptorii IFN de tip I din celulele T CD4+ sunt mai frecvent în complex cu o fosfataza care limitează semnalizarea IFN de tip I.

Factorii exogeni care reduc răspunsul IFN se acumulează, de asemenea, odată cu vârsta. Acești factori includ infecții virale cronice, cum ar fi citomegalovirusul uman, cunoscut că provoacă epuizarea celulelor dendritice plasmacitoide și secreția redusă de IFN, precum și autoanticorpi anti-IFN, acești factori afectează progresiv răspunsul IFN și ar putea contribui la creșterea frecvenței COVID-19 sever la adulții de vârstă mijlocie și în vârstă.

Limfopenia cu celule T în sânge și lichidul căilor respiratorii este un marker al severității COVID-19 la copii și adulți. Într-un studiu care compară răspunsul imun a 65 de copii și adulți tineri sub 24 de ani cu cel a 60 de adulți, toți fiind internați pentru COVID-19, copiii au avut un număr absolut mai mare de limfocite. Cu toate acestea, în comparație cu copiii și sugarii, adulții au generat procente crescute de celule T IFN- $\gamma$ +CD4+ specifice spike-ului.

Având în vedere schimbările dinamice care afectează dezvoltarea celulelor T de-a lungul vieții, diferențele multiple legate de vârstă în numărul și funcția celulelor T contribuie probabil la creșterea frecvenței COVID-19 sever la adulți în comparație cu

cea la copii. Randamentul timusului este maxim la vârsta de 1 an și scade treptat ulterior, producția neglijabilă fiind pe la vârsta de ~85 de ani.

Îmbătrânirea este, de asemenea, asociată cu modificări ale profilurilor transcripționale ale celulelor T. Șoarecii în vârstă găzduiți în medii lipsite de agenți patogeni specifici acumulează celule T CD4+ citotoxice și efectoare, cu o expresie crescută a genelor asociate cu inflamația cronică. Asemănările dintre disfuncția celulelor T la adulții în vârstă și la cei cu COVID-19 sever sugerează că apariția treptată a disfuncției celulelor T la vârsta adultă ar putea crea scena pentru răspunsuri suplimentare disfuncționale ale celulelor T care sunt asociate cu COVID-19 sever.

SARS-CoV-2 determină extinderea plasmoblastelor și a celulelor plasmaticice atât în timpul COVID-19 ușor, cât și în cel sever. Răspunsul la antigenele independente de celule T durează aproximativ 2 ani pentru a se maturiza, deoarece sugarii produc mai mult IgG1 decât IgG2, acesta din urmă recunoaște preferabil antigenele polizaharide.

Cu toate acestea, de asemenea, important de reținut este că severitatea COVID-19 la adulți afectează și răspunsul serologic. Într-adevăr, Bartsch și colab. a arătat că adulții cu COVID-19 sever au titruri crescute de IgG și IgA anti-SARS-CoV-2, cu mai multă funcționalitate în activarea complementului și a celulelor fagocitare, în comparație cu adulții sau copiii cu infecții ușoare SARS-CoV-2. Repertoriile de anticorpi evoluează, de asemenea, odată cu vârsta și expunerile infecțioase [3].

Concentrația mare de citokine/chemokine inflamatorii amplifică afectarea distructivă a țesutului prin disfuncția endotelială și vasodilatație, permițând recrutarea celulelor imune cu implicare multisistemică,

### **Infecția SARS CoV 2 în IDP**

Implicarea activă a sistemului imun în lupta cu SARS CoV 2 ne face să ne întrebăm, dacă stările imunosupresive sunt factor de protecție sau din contra.

Imunodeficiențe primare (IDP) rezultă din mai mult de 430 de defecte genetice identificate care afectează cel puțin o componentă a imunității înnăscute sau adaptive,



provocând susceptibilitate la agenți patogeni specifici. Acesta este un grup eterogen de boli cu manifestări clinice diverse, vârstă de debut, prognostic și abordări diferite ale terapiei. Majoritatea formelor de IDP sunt caracterizate prin infecții recurente cu o evoluție severă, torpidă, care nu răspund la regimurile standard de antibioticoterapie (în primul rând sinopulmonare) [4].

Pentru a ușura activitatea clinică în suspectarea acestor pacienți, au fost elaborate o serie de semne predictoare IDP: anamneza eredocolaterală (IDP sau deces de infecții severe), infecții bacteriene severe care decurg anevoios, infecții cu oportunisti, manifestări cutanate severe/atipice și edeme, boala inflamatorie intestinală cu debut precoce, valori scăzute ale indicilor hemoleucogramei, marire în volum îndelungată a g/l, ficat, splina, dimensiuni mici ale timusului, amigdalelor, episoade repetate de febră fără focar, asocierea mai multor boli autoimune, inclusiv endocrinopatii.

La pacienții cu IDP, evoluția COVID-19 poate varia de la asimptomatică până la forme grave, inclusiv deces. Puține studii au evaluat evoluția clinică a COVID-19 la pacienții cu IDP, unele raportând o evoluție severă și complicată a COVID-19 la această populație de pacienți [5]. De remarcat, mai multe studii recente au identificat că limfopenia cu scăderea proeminentă a numărului de celule T (în principal celulele T citotoxice CD8+) este asociată cu forme severe și mortalitate în COVID-19.

Datele actuale sugerează că imunodeficiențele prezintă un risc crescut de rezultate severe. Pacienții cu defecte imune înnașcute și tulburări ale celulelor T prezintă un risc mai mare decât indivizii sănătoși. În schimb, majoritatea studiilor indică că pacienții cu agammaglobulinemie X-linked (XLA) fără comorbidități par să aibă un risc mai mic, deducând că anticorpilor pot fi dăunătoari în anumite circumstanțe. Cu toate acestea, aceste studii sunt foarte puține, iar rezultatele sunt departe de a dovedi o relație clară între PID și infecția severă cu SARS-CoV2.

Din studiile care au implicat pacienți cu imunodeficiențe primare observăm că un studiu internațional cu 94 de pacienți IDP a documentat decesul a 9 (9,57%) pacienți în

timpul urmăririi. În Iran, 8 din 19 pacienți au murit, iar rata mortalității s-a constatat a fi de 42,1%, adică de zece ori mai mare decât populația generală din Iran [6]. În Marea Britanie, rata de spitalizare a fost de 53,3% la 60 de pacienți cu IDP; 12 pacienți au murit, iar rata mortalității prin infecție a fost raportată la 20% [7].

Această diversitate a ratelor de spitalizare și mortalitate în diferite studii poate fi asociată cu faptul că IDP sunt un grup foarte eterogen de boli, iar severitatea variază destul de mult în funcție de comorbiditățile legate de IDP. Un alt factor care afectează diferența dintre ratele de mortalitate între studii poate fi numărul de copii incluși, deși grupurile sunt eterogene, ca în toate studiile, mortalitatea la pacienții cu IDP este mai mare decât în populația generală.

Este important de subliniat, însă, că majoritatea au avut leziuni de organ preexistente ca urmare a IDP (de exemplu, bronșiectazie, boală pulmonară interstițială, purpură imună trombocitopenică, anemie hemolitică autoimună) sau alte comorbidități cronice care exacerbează infecția cu SARS-CoV-2, cum ar fi diabetul zaharat, boli cardiovasculare ș.a. Prin urmare, nu se pot trage concluzii specifice pentru imunodeficiențe pentru o mortalitate de 25%.

### **Măsuri de protecție anti-COVID 19 la pacienții cu imunodeficiențe primare**

Măsurile de profilaxie contra COVID-19 pentru persoanele cu imunodeficiențe nu diferă de cele pentru populația generală, primul punct fiind prin recomandarea profilaxiei specifice cu vaccinare anti-COVID, dar bineînțeles că măsurile preventive de tipul spălării pe mâini, acoperirea nasului și gurii în caz de tuse sau strănut, izolarea la domiciliu în caz de stare alterată și solicitarea ajutorului medical la necesitate trebuie accentuate de fiecare dată în discuțiile cu acești pacienți și părinții lor.

Având în vedere datele favorabile privind siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea din studiile cu vaccinul COVID-19, toți pacienții cu PID ar trebui să fie vaccinați împotriva COVID-19, în special cei care au factori de risc biologic cunoscuți și (sau) factori sociali care predispun la COVID-19 sever.

Experiența cu alte vaccinuri sugerează că pacienții cu PID pot avea un răspuns imun mai puțin protectiv la vaccinul COVID-19, iar vaccinul poate să nu fie la fel de eficient. Oricum, posibilitatea unei protecții slabe împotriva COVID-19 este avantajoasă în comparație cu nicio protecție. Vaccinurile COVID-19 pe bază de ARNm sunt recomandate pentru utilizare la pacienții cu PID (NACI 2021). Persoanele care îi îngrijesc și persoanele apropiate ar trebui, de asemenea, vaccinate pentru a limita riscul de expunere la virus.

OMS, Marea Britanie și alte țări susțin acum un program primar de imunizare împotriva COVID-19 în trei doze pentru persoanele imunodeprimite. Acest lucru poate îmbunătăți răspunsurile celulelor T de memorie la vaccin (56, 57). Rămâne de determinat dacă imunizarea primară heterologă, cu mARN și vaccinuri pe bază de adenovirus generează un răspuns celular robust, așa cum se observă cu răspunsurile umorale la indivizii sănătoși [8,9].

Va fi dificil de monitorizat răspunsurile anticorpilor la vaccinurile COVID-19 dacă pacienții sunt pe SCIG/IVIG. Majoritatea donatorilor de plasmă au titruri mari de anticorpi SARS-CoV-2 fie din infecție, fie din vaccinare.

La pacienții care nu sunt tratați cu SCIG/IVIG, un răspuns bun al anticorpilor ar putea fi interpretat ca un răspuns celular satisfăcător la vaccin. La cei care au răspunsuri slabe la anticorpi, este încă posibil să aibă răspunsuri protectoare ale celulelor T. Multe persoane sănătoase nu au reușit să se seroconvertize, dar au avut răspunsuri robuste ale celulelor T la SARS-CoV-2 (61). Au existat solicitări pentru dezvoltarea de teste de diagnosticare a celulelor T pentru SARS-CoV-2, care ar fi foarte utile pentru diagnosticarea sau evaluarea răspunsurilor la vaccin la pacienții imunocompromiși.

Cel mai bun sfat actual este ca pacienții imunocompromiși, inclusiv cei cu deficit de anticorpi, să aibă cel puțin trei vaccinări primare și să li se măsoare răspunsurile celulelor T. Dacă nu se generează imunitate celulară la SARSCoV-2, acești pacienți ar trebui sfătuiți să se adăpostească până când sunt dezvoltate terapii și vaccinuri mai

eficiente pentru COVID-19. Dezvoltarea recentă a medicamentelor antivirale de către Merck (molnupiravir) și Pfizer (paxlovid) este încurajatoare.

Până când aceste medicamente sunt disponibile pe scară largă, pacienții cu răspunsuri suboptimale ale celulelor T de memorie rămân expuși riscului de apariție a unor rezultate severe sau de COVID-19 cronic (Figura 1). Dacă există o scădere a imunității celulare, ar trebui să primească stimulente. În absența unui test de diagnosticare a celulelor T pentru SARS-CoV-2, stimulați COVID-19 vaccinurile ar putea fi luate în considerare în mod obișnuit la fiecare 6 luni sau mai devreme.

### **Concluzie**

Recomandările de precauție pentru pacienții cu imunodeficiențe sunt ca și pentru populația generală și includ măsuri stricte de igienă și distanțare socială pentru a limita expunerea. S-a ajuns la un consens general de a continua terapiile stabilite pentru patologii imune, chiar și terapia imunosupresivă pentru complicații autoimune ale bolii de bază.

### **Bibliografie**

1. Muus, C. et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat. Med.* **27**, 546–559 (2021).
2. Belay, Ermias D., et al. "Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic." *JAMA pediatrics* 175.8 (2021): 837-845.
3. Bartsch, Yannic C., et al. "Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children." *Nature medicine* 27.3 (2021): 454-462.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24–64

5. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):520–31.
6. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):345–55
7. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):870–75.
8. Roifman and Vong – COVID-19 vaccination for patients with PID, 2021
9. Ilyina, N. I et al. (2021). Vaccination against COVID-19 for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema: the position paper of the Russian Association of Allergology, Clinical Immunology, and the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies. *Russian Journal of Allergy*, 18(3), 98-104.

---

Tipar executat la Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194 B

---